

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

*N-Heteroarilaminidas de piridinio:
preparación de aminas y poliaminas
ramificadas.*

*Rafael Castillo Romero
Alcalá de Henares, Mayo de 2009*

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

*N-Heteroarilaminidas de piridinio:
preparación de aminas y poliaminas
ramificadas.*

MEMORIA
Que para optar al grado de
Doctor en Química
presenta

Rafael Castillo Romero
Alcalá de Henares, Mayo de 2009

Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600

28871 Alcalá de Henares (Madrid)

Tel. (91) 885 46 49

Fax (91) 885 46 86

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

La **Dra. María Luisa Izquierdo Ceinos**, Profesora Titular y Directora del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA: Que **D. Rafael Castillo Romero**, Licenciado en Química por la Universidad de Alcalá, ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá bajo la dirección de la **Dra. María Luisa Izquierdo Ceinos** y del **Prof. Dr. Julio Álvarez-Builla Gómez**, el trabajo experimental recogido en la presente Memoria y titulado:

"N-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO: PREPARACIÓN DE AMINAS Y POLIAMINAS RAMIFICADAS"

y autoriza su presentación para optar al grado de Doctor en Química por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firma el presente certificado.

Alcalá de Henares, Mayo de 2009

Fdo. María Luisa Izquierdo Ceinos

Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600

28871 Alcalá de Henares (Madrid)

Tel. (91) 885 46 49

Fax (91) 885 46 86

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

Los abajo firmantes, **Dra. María Luisa Izquierdo Ceinos**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá y **Prof. Dr. Julio Álvarez-Builla Gómez**, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá.

CERTIFICAN: Que la Memoria presentada por **D. Rafael Castillo Romero**, con el título:

"N-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO: PREPARACIÓN DE AMINAS Y POLIAMINAS RAMIFICADAS"

ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, y autorizan su presentación para optar al grado de Doctor en Química por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, Mayo de 2009

Prof. Dr. Julio
Álvarez-Builla Gómez

Dra. M^a Luisa
Izquierdo Ceinos

*A:
M^a Dolores,
Rafael,
José Ramón,
Raúl
y Vanesa.*

Durante todo el tiempo transcurrido desde que empecé hasta el día de hoy, han sido muchas las personas que me han acompañado, ayudado y se han interesado por mi tesis. A todos vosotros os quiero agradecer el apoyo recibido.

En primer lugar quisiera expresar mi gratitud a mis dos directores de tesis, al Prof. Dr. Julio Álvarez-Builla por haberme acogido en su grupo y haberme permitido llevar a cabo esta tesis doctoral y a la Dra. M^a Luisa Izquierdo por haber empeñado tanto tiempo y esfuerzos en este trabajo.

También tengo mucho que agradecer al resto del personal del Departamento. Al cuerpo docente (Ana, Carolina, M^a José, Antonio, J. Luis, Juan José, Ramón y todos los que me faltan) debo agradecer lo mucho que he aprendido de vosotros, tanto como los valiosos consejos que he recibido. Al PAS (Eugenia, Gloria, y Desi) y al personal de la UCSA (Ana y Chema) les debo un agradecimiento especial porque gracias a su trabajo yo he podido realizar el mío.

Al Dr. Mijail Galajov, le agradezco sus siempre acertadas explicaciones, así como los buenos ratos y consejos que siempre me ha dado; en definitiva gracias por el tiempo dedicado.

Quiero expresar mi especial cariño al “Komando”: Chema, Chonco, Santi, Toñín y Toño, porque gracias a vosotros no hay rama de la química que se nos resista. También quiero sumar mi cariño a mis grandes amigos Manolo y Óscar, porque nadie como vosotros sabe cuanto me ha costado llegar hasta aquí.

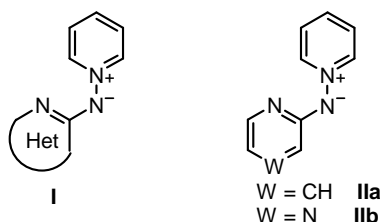
También tengo un especial y emotivo recuerdo para todos mis compañeros de laboratorio, tanto para los que se han ido como para los que quedan, por haberme contentado en los malos momentos y ayudado en los buenos. En especial quiero agradecer a M^a José por el tiempo que dedicó en enseñarme a como manejarme en el laboratorio y a Marta por luchar juntos contra los elementos... A todos los demás Ana M, Ana N, Ana Isabel, Araceli, Beatriz, Elena, Esmeralda, Isabel, María, Lourdes, Patricia S, Patricia Vera, Soledad, Susana, Tatiana, Valentina, Antonio, Alejandro, Domingo, Gonzalo, Javier M, Javier V, José Miguel, Marco, Óscar, Raúl, Ricardo y alguno que todavía se me olvidará, gracias, gracias por todo.

No quiero acabar sin agradecer también a todos aquellos que sin pisar mucho mi laboratorio también me han apoyado, sois todos aquellos que alguna vez me habéis preguntado por mi tesis: Ana H, Ana M^a G, Belén, Betty, Cristina, Gema, Laura G, Olga S, Rocío, Susana S, Alfonso, Ángel, Antonio M, Daniel M, Daniel S, Jorge, Raúl M, etc.

Por último, y por ello más importante mi agradecimiento a quienes más me han apoyado; Raúl, José Ramón y Vanesa. Pero sobre todo a dos personas que me lo han dado todo: ¡¡gracias mamá y gracias papá!!

Background

During the past few years our research group has been interested in the chemistry of pyridinium *N*-heteroarylaminides (**I**), stable heterocyclic betaines which have a π -deficient pyridinium fragment linked to a π -excessive 2-iminoheteroarene moiety (Scheme 1).



Scheme 1

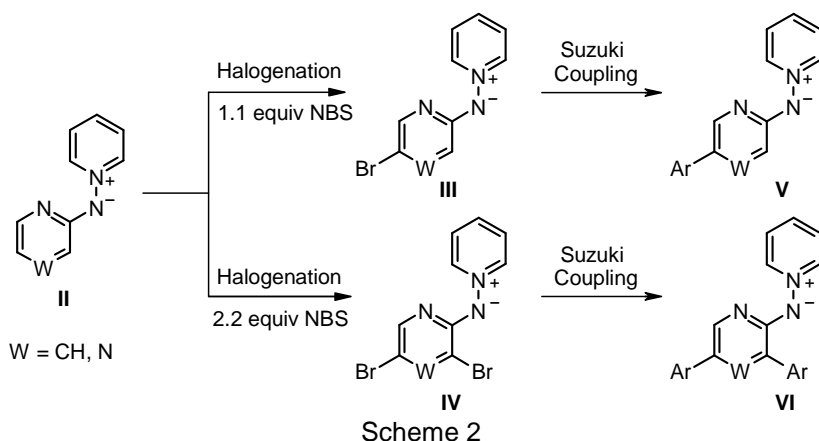
In previous studies over *N*-(pyridin-2-yl)pyridinium aminide (**II**), we have demonstrated that this compound is a valuable scaffold in a wide variety of reactions. For example the reaction with nucleophiles, such halogens, undergoes an aromatic substitution in the non-charged heterocyclic ring.

Alkylation takes place regioselectively over the exocyclic Nitrogen. Finally, the substituted 2-aminopyridines can be obtained by reduction of the N-N bond from both aminides and its corresponding salts.

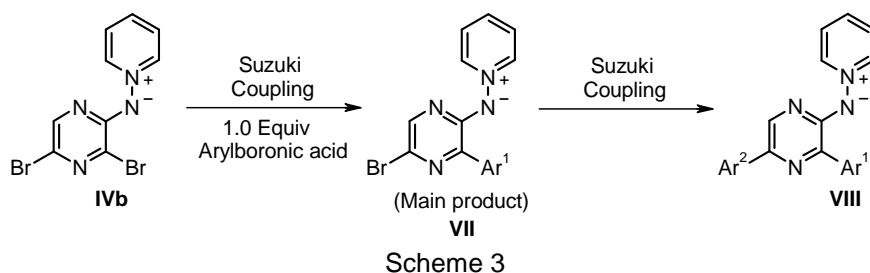
Functionalization of pyridinium aminides.

As reported in previous papers, a highly regioselective halogenation, can be performed over **II** to give the mono and dibromoazin-2-ylpyridinium aminides which lately can be modified through Palladium-mediated cross coupling processes.

The Suzuki-Miyaura cross-coupling of halopyridinium aminides with arylboronic acids gives the best results when increasing both polarity and amount of base. Excellent results were obtained with 5-bromo and 3,5-dibromoazin-2-ylpyridinium aminides (**III** and **IV**), as shown in scheme 2.



Nevertheless the most interesting result was obtained over dibromoaminides **IV**, because coupling over the bromine in position 3– was observed as priority. This selectivity was further studied and it was found that in compound **IV**, when $W = \text{N}$, the coupling with defect of arylboronic acid (1.0 equivalents) underwent the 3– aryl–5–bromoaminide with yields between 65–90% (Scheme 3).



Over the remaining bromine in compound **VII** is possible to perform a new palladium cross–coupling reaction. When employing different arylboronic acids the 3,5– unsymmetrically disubstituted aminides **VIII** can be prepared, as shown in scheme 3.

In general, *N*–azin–2–ylpyridinium aminides react well and regioselectively with alkyl halides. This reaction takes place at the imino group with no traces of alkylation in any other *N* giving the pyridinium salt **IX**; finally these salts can be reduced to the corresponding 2–alkylaminoazine. In our case, compounds **VIII** are suitable candidates for this synthetic pathway and the trisubstituted pyrazines **X** could be obtained (Scheme 4).



Pyridinium aminides: synthesis of polyamines.

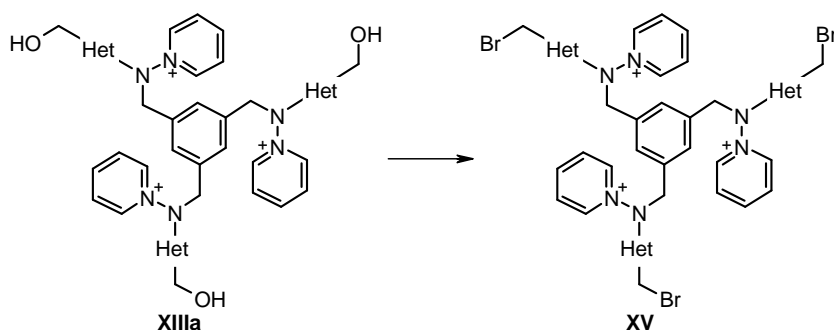
Preparation of pyrazinamines **X** from **VIII** was done according to the known reactivity of pyridinium aminides investigated in our group. This methodology was also suitable for the preparation of *bis*- and *tris*-aminoazines with no substituents in the azine ring.

The second part of this memory summarizes the behaviour of functionalized aminides, such as **V** and **VI**, against polyalkylation, and evaluates the possibility of preparing polyaminopyridines from them. To do so, alkylation was studied with different di- and tetra-halocompounds based on 5-hydroxyisophthalic acid and *tris*-(bromomethyl)benzene. Preparation of polysalts and late reduction was possible but after modification of the processes. In this way polyaminopyridines **XI** and **XII** were obtained (Scheme 5).



Polypyridinium salts: functionalization.

Because no precedent about functionalization of polysalts, except for reduction, was reported, we decided to explore the reactivity of one particular salt (**XIIIa**) towards transformation into an alkylating agent (**XV**) (Scheme 6).



Scheme 6

The behaviour towards alkylation reaction of compound **XV** with pyridinium aminides was also studied, and a hexa-pyridinium salt **XVI** was prepared, but we had little success when reducing this salt (Figure 1).

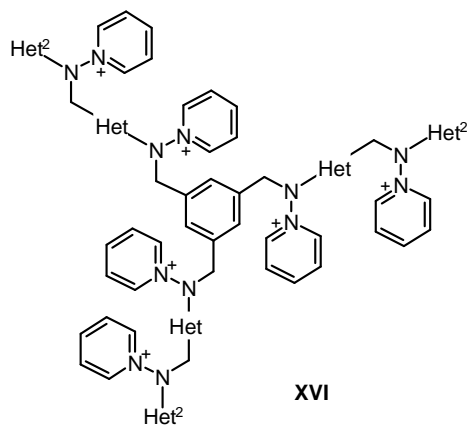
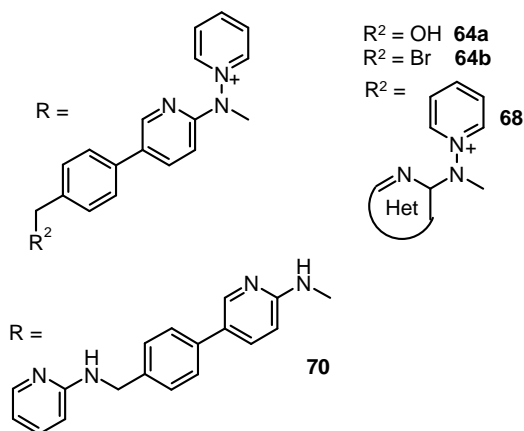
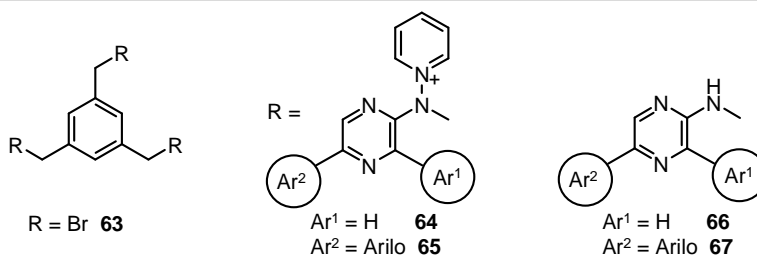
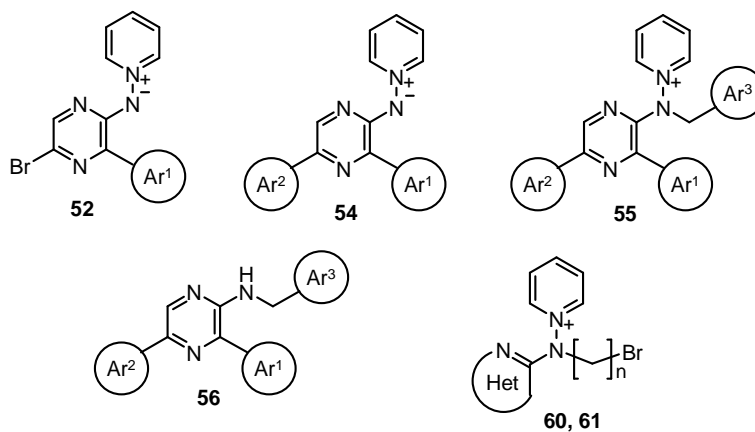
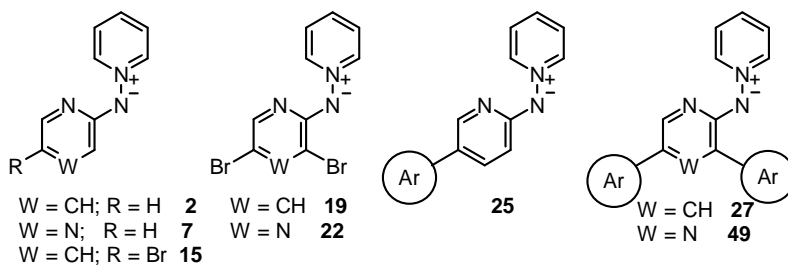


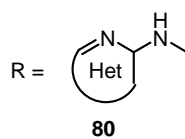
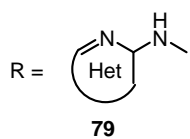
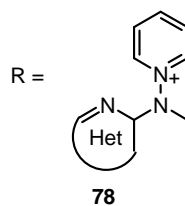
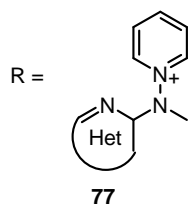
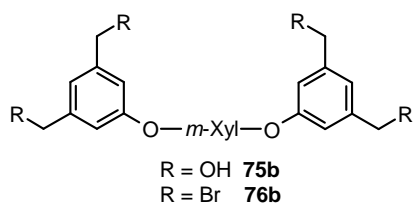
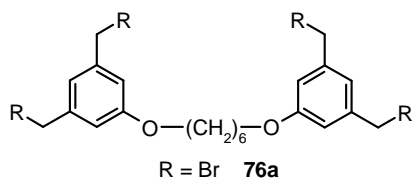
Figure 1

AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
ANRORC (Mecanismo)	Ciclación por adición de nucleófilo, apertura de anillo y cierre de anillo (<i>Addition of Nucleophile, Ring Opening, Ring Closure</i>)
a	Ancho (señales en RMN)
ap	Aparente
APCI	Ionización química a presión atmosférica (<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>)
Ar	Arilo
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
<i>t</i> BuOH	Alcohol <i>terc</i> -butílico
<i>t</i> BuOK	<i>terc</i> -Butóxido de potasio
<i>t</i> BuONa	<i>terc</i> -Butóxido de sodio
°C	Grado centígrado
c	Cuadruplete
c.c.	Concentrado
cat.	Catalítico / Catalizador
CI	Ionización química (<i>Chemical Ionization</i>)
col.	Colaboradores
COSY	Espectroscopía de correlación ^1H - ^1H (<i>Correlated NMR Spectroscopy</i>)
^{13}C RMN	Resonancia magnética nuclear de ^{13}C
d	Doblete
<i>d</i>	Deuterado
δ	Desplazamiento químico, en ppm
Δ	Reflujo / incremento
dd	Doblete de dobletes
Desc.	Descomposición / descompone
DIPEA	Diisopropiletilamina (Base de Hünig)
dt	Doblete de tripletes
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
E ⁺	Electrófilo
EI	Impacto electrónico (<i>Electronic Impact</i>)
equiv.	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray (<i>ElectroSpray Ionization</i>)

Et	Etilo
Et ₂ O	Dietiléter
EtOH	Etanol
gHMBC	Espectro de correlación bidimensional ¹ H– ¹³ C a larga distancia (<i>gradient Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>)
gHSQC	Espectro de correlación bidimensional ¹ H– ¹³ C a un enlace (<i>gradient Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>)
GS	Grupo saliente
[H]	Reducción
Het ó Het–	Heterociclo o Radical heterocíclico
Hex.	Hexano
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	Espectrometría de Masas de alta resolución (<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
¹ HRMN	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
Hz	Hercio
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento, en hercios
Lit.	Literatura
m	Multiplete
<i>m</i> –	Sustitución en <i>meta</i>
M	Masa molecular
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MS	Espectrometría de masas (<i>Mass Spectrometry</i>)
MW	Microondas
m/z	Relación masa–carga
NBS	<i>N</i> –Bromosuccinimida
nBuli	<i>n</i> –Butilitio
NCS	<i>N</i> –Clorosuccinimida
NEt ₃ / TEA	Trietilamina
NOESY	Espectroscopía del efecto nuclear Overhauser (<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
NXS / NYS	<i>N</i> –Halosuccinimida
<i>p</i> –	Sustitución en <i>para</i>

PAMAM	<i>Polyamidoamine</i> (dendrímeros)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 / \text{PdL}_4$	<i>Tetrakis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
<i>i</i> PrOH	2-Propanol
R	Radical / Sustituyente
Rdto.	Rendimiento
r.t.	Temperatura ambiente
s	Singlete
S_N	Sustitución nucleofílica
t	Triplete
td	Triplete de dobletes
TOF	Tiempo de vuelo (<i>Time-Of-Flight</i>)
tt	Triplete de tripletes
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TTMSS	<i>Tris</i> (trimetilsilil)silano
US	Ultrasonidos
$\nu_{\text{máx}}$	Frecuencia máxima de vibración en infrarrojo
X	Halógeno / haluro





Índice	pág.
CAPÍTULO 1: Introducción y objetivos	1
CAPÍTULO 2: Antecedentes	5
1. Estructura, síntesis y reactividad de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio.	5
1.1. Estructura.	5
1.2. Síntesis de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio.	8
1.3. Reactividad de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio y sus derivados.	12
1.4. Aplicaciones de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio y sus derivados.	21
2. Aplicaciones y síntesis de 2-aminoazinas.	23
2.1. Introducción.	23
2.2. Síntesis de aminopiridinas.	25
2.3. Aplicaciones de 2-aminoazinas.	28
3. Reacciones de formación de enlaces C–C mediadas por Pd: reacción de Suzuki–Miyaura.	32
3.1. Introducción	32
3.2. Ciclo catalítico	33
3.3. Reacciones de acoplamiento selectivas sobre azinas	40
4. Moléculas dendriméricas.	46
4.1. Introducción.	46
4.2. Síntesis de dendrímeros.	48
4.3. Algunas aplicaciones de los dendrímeros.	51
CAPÍTULO 3: Discusión de resultados	53
1. Preparación de las <i>N</i> -(heteroaril)aminidas de piridinio.	53
1.1. Síntesis.	53
1.2. Halogenación de las <i>N</i> -(azin-2-il)aminidas de piridinio.	56
1.3. Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -(heteroaril)aminidas de piridinio y de sus derivados halogenados.	58
1.4. Espectros de RMN representativos de algunas <i>N</i> -(heteroar-2-il)aminidas de piridinio.	61

2. Reacciones de acoplamiento de Suzuki sobre <i>N</i> -(haloazin-2-il)aminidas de piridinio.	63
2.1. Reacciones de Suzuki sobre <i>N</i> -(5-haloazin-2-il)aminidas de piridinio.	63
2.2. Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -(5-arilpiridin-2-il)-aminidas de piridinio.	70
2.3. Espectros de RMN representativos de la <i>N</i> -[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio.	72
2.4. Reacciones de doble acoplamiento.	73
2.5. Datos espectroscópicos de RMN de <i>N</i> -(azin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas.	75
2.6. Espectros de RMN representativos de las <i>N</i> -(azin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas.	79
2.7. Reacciones de acoplamiento selectivas sobre la <i>N</i> -(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio.	83
2.8. Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)aminidas de piridinio 3-sustituidas.	88
2.9. Espectros de RMN representativos de las <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)aminidas de piridinio 3-sustituidas.	90
2.10. Síntesis de <i>N</i> -(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-diferentemente sustituidas	93
2.11. Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3, 5-disustituidas.	95
2.12. Espectros de RMN representativos de las <i>N</i> -(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3, 5-disustituidas.	99
3. Alquilación y reducción de pirazinilaminidas de piridinio: síntesis de 2-aminopirazinas 3,5-disustituidas.	105
3.1. Reacciones de alquilación de <i>N</i> -(3,5-diaril-pirazin-2-il)aminidas de piridinio.	105
3.2. Datos espectroscópicos de los bromuros de 1-[<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(3,5-diarilpirazin-2-il)amino]piridinio.	108
3.3. Espectros representativos de los bromuros de 1-[<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(3,5-diarilpirazin-2-il)amino]piridinio.	111
3.4. Reducción de los bromuros de 1-[<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(3,5-diarilpirazin-2-il)amino]piridinio.	113
3.5. Datos espectroscópicos de RMN de las 2-(<i>N</i> -bencil-amino)pirazinas-3,5-disustituidas.	114
3.6. Espectros representativos de las 2-(<i>N</i> -bencilamino)pirazinas 3,5-disustituidas.	116

4. Síntesis y reactividad de sales de aminopiridinio con funcionalización en la cadena lateral.	118
4.1. Síntesis de los bromuros de [<i>N</i> -(ω -bromoalquil), <i>N</i> -(heteroar-2-il)amino]piridinio.	118
4.2. Reactividad de los bromuros de [<i>N</i> -(ω -bromoalquil), <i>N</i> -(piridin-2-il)amino]piridinio.	121
4.3. Datos espectroscópicos de RMN de los bromuros de (ω -bromoalquil, piridinil)aminopiridinio.	126
4.3. Espectros representativos de los bromuros de [<i>N</i> -(ω -bromoalquil), <i>N</i> -(piridin-2-il)amino]piridinio.	127
5. Síntesis de poliaminas de geometría trigonal.	128
5.1. Alquilación de <i>N</i> -(piridin-2-il)aminidas de piridinio con <i>tris</i> (bromometil)benceno.	128
5.2. Reducción de trisales.	131
5.3. Preparación de poliaminas ramificadas y dendrímeras con geometría trigonal.	133
6. Síntesis de tetraminas a partir de <i>N</i> -aminidas de piridinio.	144
6.1. Sales basadas en 3,5- <i>bis</i> (bromometil)benciloxi-benceno y 3,5- <i>bis</i> (bromometil)fenol: síntesis y reactividad	145
6.2. Síntesis de sales derivadas de <i>N</i> -(heteroar-2-il)aminidas de piridinio con 1,6- <i>bis</i> [3,5- <i>bis</i> (bromometil)fenoxi]hexano y 1,3- <i>bis</i> [3,5- <i>bis</i> (bromometil)fenoximetil]benceno.	152
6.3. Reducción de tetrasales: Síntesis de <i>N</i> -heteroaril-tetraminas.	158
7. Datos espectroscópicos de RMN de polisales y sus poliaminas derivadas.	163
8. Espectros de RMN de polisales y sus aminas derivadas.	170
CAPÍTULO 4: Parte experimental	183
1. Síntesis de heteroarilaminidas de piridinio.	184
1.1. Síntesis de la <i>N</i> -(piridin-2-il)aminida de piridinio.	184
1.2. Síntesis de otras <i>N</i> -(heteroar-2-il)aminidas de piridinio.	186
1.3. Reacciones de halogenación sobre las <i>N</i> -(azin-2-il)aminidas de piridinio.	189
1.4. Reacciones de monoacoplamiento de Suzuki sobre la <i>N</i> -(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio.	193

1.5. Reacciones de diacoplamiento de Suzuki sobre la <i>N</i> -(3,5-dibromoazin-2-il)aminidas de piridinio.	196
1.6. Reacciones de monoacoplamiento selectivo sobre la <i>N</i> -(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio.	205
1.7. Reacciones de monoacoplamiento sobre las <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)aminidas de piridinio 3-sustituidas	211
1.8. Alquilación de las <i>N</i> -(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas.	223
1.9. Reducción de los bromuros de 1-[<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(pirazin-2-il)amino]piridinio 3,5-disustituidos.	229
2. Síntesis de bromuros de 1-{[<i>N</i> -(ω-bromoalquil), <i>N</i> -heteroaril]amino}piridinio.	232
3. Síntesis de poliaminas de geometría trigonal.	237
3.1. Alquilación de <i>tris</i> (bromometil)benceno con <i>N</i> -(piridin-2-il)aminidas de piridinio.	238
3.2. Reducción de trisales.	244
3.3. Tribromuro de 1,3,5- <i>tris</i> {[<i>N</i> -(4-bromometilfenil)piridin-2-il], <i>N</i> -(piridin-1-io)aminometil}benceno.	249
3.4 Alquilación del bromuro de 1,3,5- <i>tris</i> {[<i>N</i> -(4-bromometilfenil)piridin-2-il], <i>N</i> -(piridin-1-io)amino metil}benceno y reducción de una de las hexasales obtenidas.	251
4. Síntesis de tetraminas a partir de <i>N</i> -aminidas de piridinio.	256
4.1. Síntesis de sales basadas en 3,5- <i>bis</i> (bromometil)benciloxibenceno y 3,5- <i>bis</i> (bromometil)fenol.	256
4.2. Síntesis de tetrasales.	265
4.3. Reducción de tetrasales: Síntesis de tetra-(<i>N</i> -heteroarilaminas).	277
CAPÍTULO 5: Conclusiones	285
CAPÍTULO 6: Bibliografía	287

1.– Introducción y objetivos

Desde la antigüedad se han venido utilizando extractos de organismos vegetales por sus efectos fisiológicos en *pociones mágicas*, medicina tradicional e incluso en venenos. Muchos de los compuestos responsables de estas propiedades son los llamados alcaloides, de los cuales, una gran parte se pueden clasificar también como heterociclos nitrogenados.

Los alcaloides poseen diversas actividades farmacológicas¹ en el mundo animal y algunos de ellos se utilizan aún como fármacos. En la figura 1.1 se representan, a modo de ejemplo, las estructuras de la cafeína, la nicotina y la cocaína que poseen actividad estimulante del sistema nervioso central (SNC), la quinina, un antimalárico o la morfina, un potente analgésico.

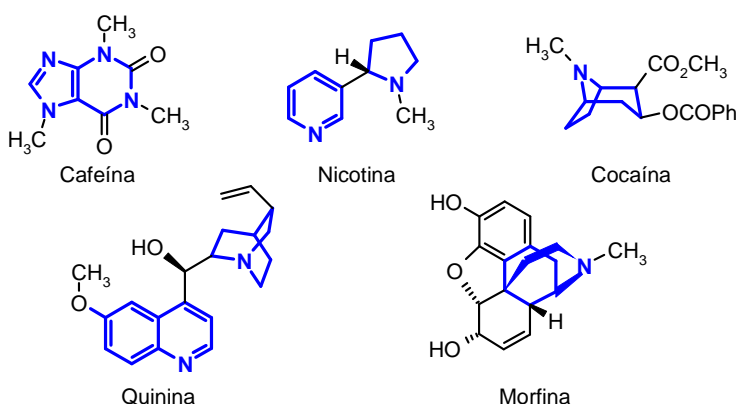


Figura 1.1

La presencia de heterociclos nitrogenados en sistemas biológicos no sólo se restringe a los alcaloides; algunas de las vitaminas del grupo B, como se observa en las figuras 1.2A y 1.2B, también contienen en su estructura heterociclos de tipo azínico.

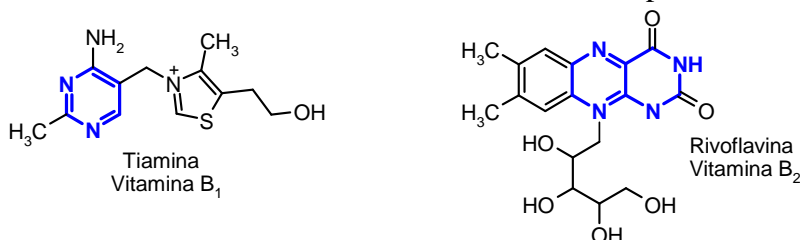


Figura 1.2A.– Vitaminas B₁ y B₂.

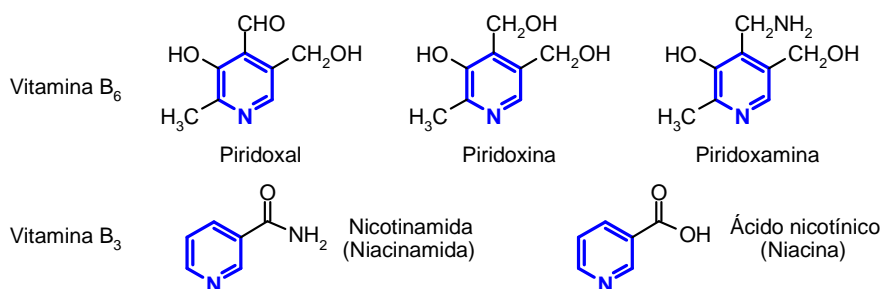


Figura 1.2B.– Vitaminas del grupo B derivadas de la piridina.

Otro ejemplo a resaltar es el par redox NADH/NAD^+ (Nicotina–Adenina Dinucleótido, figura 1.3), que juega un papel fundamental en la respiración celular como parte del proceso de la glucólisis² así como en múltiples procesos de oxidorreducción.

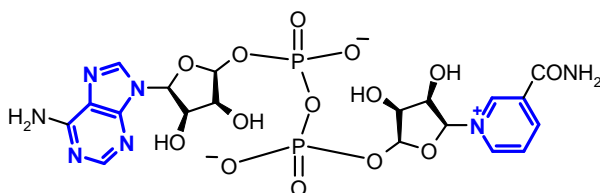


Figura 1.3.– NAD^+ (su forma oxidada).

Cuando se habla de heterociclos nitrogenados presentes en seres vivos es inevitable comentar que también forman parte de los compuestos más complejos encontrados a nivel celular: los ácidos nucleicos (ADN y ARN), que son los encargados de almacenar y transmitir la información genética.³ Se construyen a partir de nucleótidos y nucleósidos los cuales, a su vez, presentan en su estructura un fragmento heteroaromático azínico (Figura 1.4).

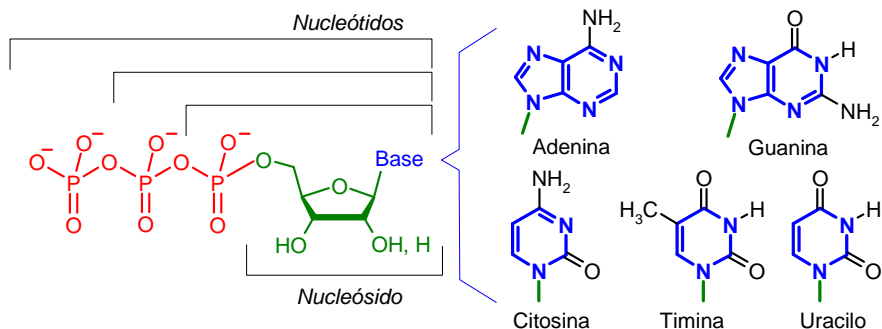


Figura 1.4

Algunos nucleósidos de pirimidina como los que se recogen en la figura 1.5, son agentes antivirales.¹ La Idoxuridina se emplea en tratamiento de herpes zoster⁴ u ocular⁵, mientras que Zidovudina (AZT)⁶, Stavudina (d4T)⁷ y Lamivudina (3-TC)⁸ se utilizan contra la infección por VIH en el tratamiento del SIDA.⁸

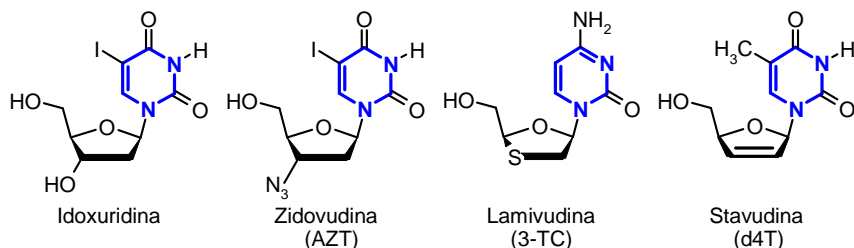


Figura 1.5

Aparte de encontrar heterociclos azínicos en las moléculas comentadas previamente, también es posible encontrar estos anillos aromáticos como parte de otras biomoléculas. Como ejemplo, comentar que a partir de los años 60 comenzó el estudio de una serie de compuestos obtenidos de extractos de organismos marinos, como la *cypridina luciferin* (Figura 1.6), sustrato que presenta luminiscencia.⁹

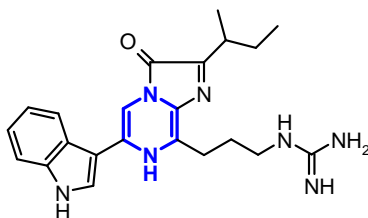


Figura 1.6.— *cypridina luciferin*.

Sobre la base de esta estructura y de otras análogas sintetizadas en el laboratorio se han podido preparar una familia de compuestos bio- y quimioluminiscentes con distintos colores. Siendo este estudio el galardonado con el Premio Nobel de Química de 2008.

Además de la gran importancia que presentan los heterociclos azínicos como biomoléculas, también se han desarrollado aplicaciones en otros campos de la química, lo que ha conducido a un elevado interés por su síntesis y aislamiento, reactividad, funcionalización y elucidación estructural.

En la presente memoria se recoge la aplicabilidad de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio como materiales de partida en la preparación de compuestos aminoheteroaromáticos de mayor complejidad.

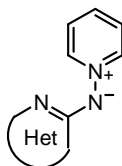


Figura 1.7.– Representación esquemática de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio

Una de las principales ventajas que aportan las aminidas de piridinio es su peculiar reactividad, que las hace adecuadas para preparar, con una elevada selectividad, diversos tipos de derivados.

Una de las herramientas más empleadas para la formación de enlaces C–C a partir de haluros de heteroarilo son las reacciones de acoplamiento mediadas por Pd, que permiten preparar heterobiarilos en condiciones suaves y compatibles con muchos grupos funcionales. Además la posibilidad de catalizarlas hace que el gasto de metal sea mínimo, lo que *economiza atómicamente* el proceso. –B. M. Trost–¹⁰

Dentro de los objetivos de la presente Tesis Doctoral se encuentran: la derivatización de aminidas de piridinio a través de procesos de acoplamiento cruzado mediados por Pd, alquilación regioselectiva del N exocíclico y reducción del enlace N–N. La funcionalización de las aminidas tal y como se ha comentado nos permitirá acceder a:

- Nuevas aminidas de piridinio, sustituidas con diferentes sistemas heterocíclicos debidamente funcionalizados
- Obtener, a partir de estas aminidas de piridinio modificadas, tras reducción del enlace N–N, las heteroarilaminas correspondientes.
- Emplear sustratos polihalogenados para preparar poliheteroarilaminas ramificadas.

1. Estructura, síntesis y reactividad de *N*-heteroarilaminidas de piridinio

1.1.- Estructura.

Bajo la denominación de *iluros* se incluyen aquellos compuestos en los que un átomo de los grupos 15 ó 16 del sistema periódico cargado positivamente se encuentra unido a un átomo de C con un par de electrones sin compartir.¹¹ Otros autores defienden una clasificación más extensa en la que cualquier tipo de moléculas que presenten separación de cargas en átomos adyacentes se consideran *iluros*.¹²

En 1984 Ollis y *col.*¹³ realizaron una clasificación más exhaustiva de las heterobetaínas mesoméricas. En ese trabajo, reciben el nombre de *N-iluros* aquellos compuestos que presentan un agrupamiento CR unido al N cuaternario mientras que serán *N-aminidas* si lo que se une al N cuaternario es otro nitrógeno. En la figura 2.1 se muestra la estructura de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio **1**, sobre las cuales trata el trabajo de investigación recogido en esta memoria.

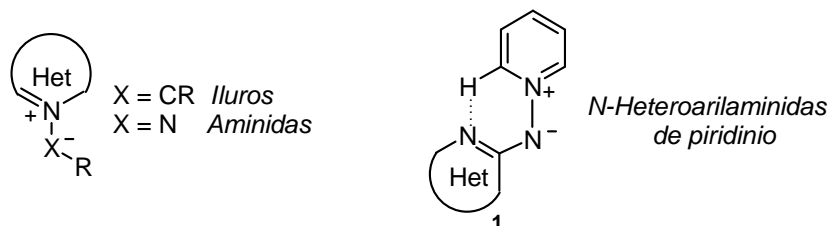


Figura 2.1.

Las *N*-heteroarilaminidas de piridinio **1** son estructuras peculiares; en ellas se encuentran unidos dos anillos heterocíclicos con caracteres electrónicos diferentes: uno de ellos es un anillo de piridinio, altamente π -deficiente, mientras que el otro fragmento es un resto heteroarílico activado electrónicamente por la presencia de un nitrógeno exocíclico implicado en la conjugación de ambos anillos aromáticos.

Estas dos situaciones electrónicas opuestas van a determinar, en gran media, la reactividad y el comportamiento de estas aminidas

de piridinio, frente a una gran variedad de sustratos de diferente naturaleza.

Adicionalmente, se han encontrado evidencias experimentales de que las *N*-(azin-2-il)aminidas de piridinio pueden adoptar, cuando se encuentran disueltas en disolventes no próticos, como consecuencia de la estabilización inducida por un puente de H intramolecular entre el N piridínico y los protones más ácidos del anillo de piridinio, una conformación preferida plana¹⁴⁻¹⁷ tal y como se refleja en la figura 2.2.

La suposición de este puente de hidrógeno intramolecular se hizo en base al análisis de los espectros de resonancia magnética protónica, (¹H-RMN) registrados en distintos disolventes, de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2**.

El primero de los hechos experimentales es la acidez que presentan los protones en α al N cuaternizado (*H*2(6)), que sufren procesos de intercambio con disolventes deuterados próticos.¹⁸ Otro hecho que avala esta teoría es el valor de desplazamiento (δ) de dichos protones en α al N cuaternizado; encontrándose más desapantallados cuando se registran los espectros en disolventes no próticos como (CD₃)₂SO (δ ≈ 9.0 ppm) o CDCl₃ (δ ≈ 9.1 ppm) que cuando se registran en MeOD (δ ≈ 8.7 ppm).^{15,18}

En el caso de que la aminida de piridinio **2** se encuentre en estado cristalino un estudio de Rayos X demuestra que los planos de ambos anillos presentan un ángulo diedro en torno a los 67°; originado por la contribución de los momentos dipolares.¹⁸

La reactividad de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2** viene determinada por la peculiar estructura de estos compuestos. La reacción con electrófilos tiene lugar sobre los fragmentos electrónicamente más activados; éstos son el N exocíclico, que debido a su elevada densidad de carga puede reaccionar con haluros de alquilo, y el anillo heteroaromático activado.

Asimismo los reactivos nucleófilos reaccionarán en las posiciones más deficitarias del sistema, que se corresponden a las posiciones 2 y 6 del anillo de piridinio.

Cuando se llevan a cabo reacciones de alquilación en medio no prótico, éstas tienen lugar en el N exocíclico debido al bloqueo ejercido por el enlace de hidrógeno intramolecular anteriormente mencionado.

En la figura 2.2 se esquematizan las diferentes zonas de reactividad de la *N*-(piridin-2-il)aminada de piridinio **2**.

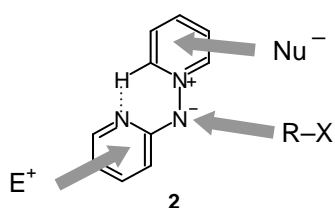


Figura 2.2.

1.2.- Síntesis de *N*-heteroarilaminidas de piridinio.

Síntesis clásica de la *N*-(piridin-2-il) aminida de piridinio.

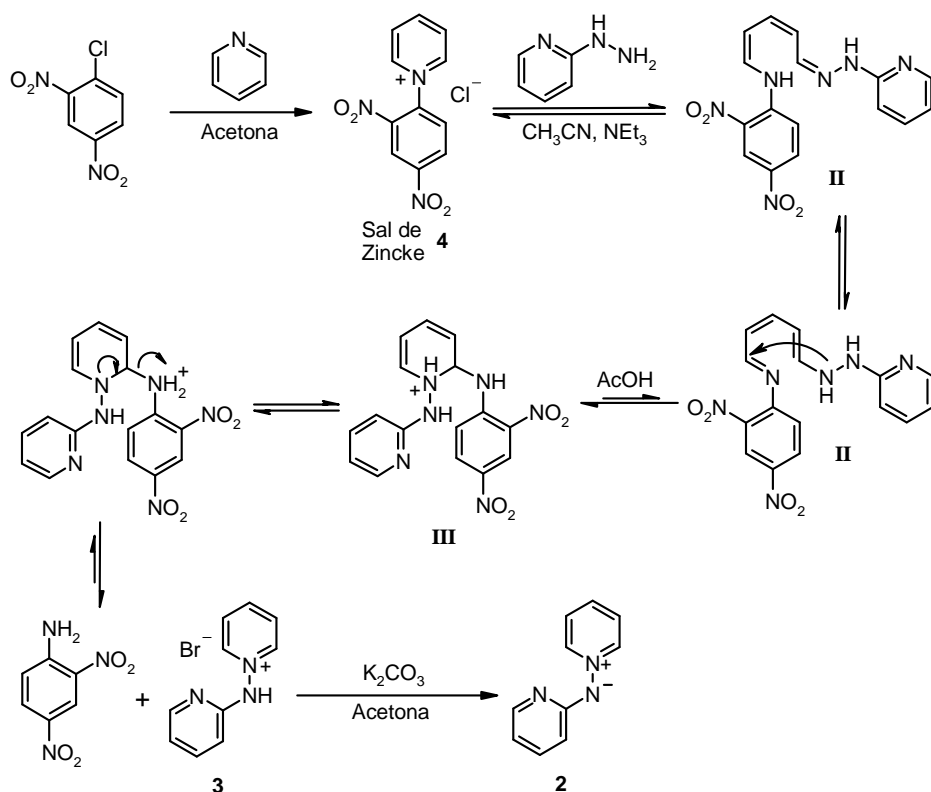
Las síntesis iniciales de *N*-heteroarilaminidas de piridinio fueron llevadas a cabo a partir de sistemas aromáticos cuaternizados del tipo piridinio o pirilio.

El mecanismo que siguen los procesos de obtención de las aminidas de piridinio se basan en el ataque de un nucleófilo sobre las posiciones electrónicamente más deficitarias del anillo cuaternizado; lo que produce la apertura del anillo aromático, el cual seguidamente cicla de nuevo recuperando la aromaticidad. Como resultado se tiene un mecanismo denominado ANRORC¹⁹ (acrónimo en inglés de **A**ddition of the **N**ucleophile, **R**ing-**O**pening and **R**ing-**C**losure; *adición del nucleófilo, apertura del anillo y cierre del anillo*).

El primero de los ejemplos se describió en 1970, en el grupo de Katrizky.²⁰ En este caso una sal de 2,4,6-trifenilpirilio es atacada por una hidrazina en el carbono en α del pirilio; produciéndose la apertura del anillo aromático, para seguidamente ciclar lentamente proporcionando la sal de aminopiridinio.

Sin embargo el primer método de obtención del hidrobromuro de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **3**, fue descrito por Beyer²¹ por reacción del cloruro de 2,4-dinitrofenil piridinio **4** (denominado también sal de Zincke)²² con la 2-piridilhidrazina. Del ataque inicial de la hidrazina sobre **4** se obtiene la hidrazona **II**. En presencia de catálisis ácida, se favorece su ciclación intramolecular, dando el producto **III** que tras pérdida de la 2,4-dinitrofenilnilina, genera el hidrobromuro de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **3**. Posteriormente el tratamiento de **3** en medio básico provoca la liberación de la aminida de piridinio **2**,^{14,18} tal y como se resume en el esquema 2.1.

Esta síntesis permite preparar una gran variedad de heteroarilaminidas de piridinio **1** introduciendo el resto heteroaromático con la correspondiente heteroarilhidrazina.

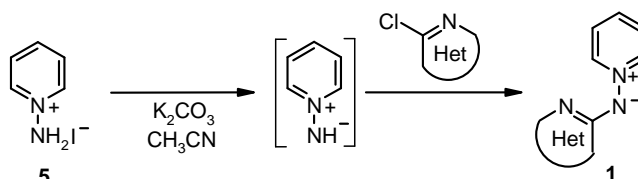


Esta síntesis presenta una serie de limitaciones: no permite acceder a *N*-aminidas de azolio ni a algunas de azinio como las de quinolinio. Adicionalmente el procedimiento experimental se dificulta por el hecho de que la heteroarilhidrazina y/o el cloroheterociclo precursor no son comerciales, siendo necesario prepararlos a partir de sustratos nocivos.

Por ello, en los trabajos más recientes, se desarrolló una metodología para la síntesis de aminidas de piridinio que permitiese eliminar estos problemas.

Síntesis directa de aminidas de piridinio.^{23,24}

La síntesis de heteroarilaminidas de piridinio se puede realizar de forma limpia y rápida por reacción de sustitución nucleófila entre el producto de desprotonación del yoduro de *N*-aminopiridinio 5 y cloroheterociclos (Esquema 2.2).



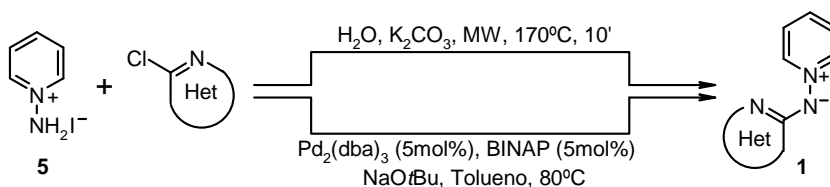
Esquema 2.2.

La reacción de sustitución entre ambos sustratos transcurre suavemente, permitiendo la preparación de aminidas de piridinio con buenos rendimientos. La principal ventaja de esta metodología es que permite la síntesis de grandes cantidades de producto (ensayado hasta 25 g) en cortos períodos de tiempo y en un único paso.²⁵

No obstante, este procedimiento no resulta útil para la preparación de aminidas de piridinio procedentes de haluros de heteroarilo menos activados frente a la sustitución nucleofílica que la 2-cloropiridina.

Durante la redacción de la presente memoria, en nuestro grupo de investigación, se han publicado nuevos estudios encaminados a la mejora de la síntesis de heteroarilaminidas de piridinio a partir del yoduro de *N*-aminopiridinio (**5**).

En primer lugar, empleando una metodología de aminación mediada por paladio se ha podido llevar a cabo la síntesis de heteroarilaminidas de piridinio, incluso con los sustratos menos reactivos. Adicionalmente la aplicación de radiación de microondas ha permitido sustituir el disolvente orgánico por agua acelerando el proceso; lo que permite llevar a cabo estas síntesis de forma más limpia y sostenible.²⁴ (Esquema 2.3).



Esquema 2.3.

A pesar de la sustancial mejora que implican estas dos metodologías para la preparación de aminidas de piridinio, todavía no han sido optimizadas ni utilizadas para una mayor escala. Por ello, para la síntesis de grandes cantidades de aminidas de piridinio se ha recurrido a los métodos comentados anteriormente.

En un futuro se espera poder aplicar la experiencia recogida en la síntesis de heteroarilaminidas de piridinio para la preparación de nuevas heteroarilaminidas tanto de azinio como de azolio. La preparación de los sustratos aminados necesarios para este propósito se podría llevar a cabo empleando alguno de los reactivos habituales de aminación, como es el mesitilénsulfonato de hidroxilamina (MSH).²⁶

1.3.– Reactividad de heteroarilaminidas de piridinio y sus derivados.

El estudio de la reactividad de este tipo de compuestos, dependiente de las características electrónicas y estructurales ya comentadas, se sistematizará en función de la diferente naturaleza de los reactivos.

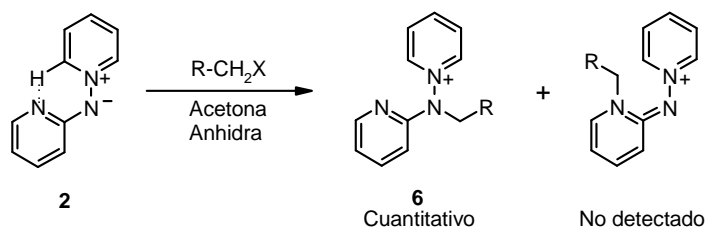
Reactividad frente a electrófilos.

Reacciones en el N exocíclico.

El N exocíclico es altamente nucleófilo en las aminidas de piridinio al tener dos pares de electrones sin compartir; lo que permite a estos compuestos participar en procesos de sustitución nucleofílica.

En este punto juega un papel muy importante la existencia del puente de Hidrógeno¹⁶ intramolecular entre los H en α al N cuaternizado del anillo de piridinio y el N heterocíclico¹⁸ (figura 2.2) cuando se emplean disolventes no próticos. En estas condiciones la conjugación de ambos efectos hace que el punto más reactivo frente a haluros de alquilo en la molécula sea el N exocíclico.

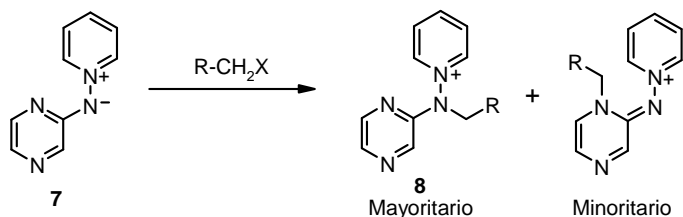
La reacción de la piridinilaminida de piridinio **2** con haluros de alquilo es quimioselectiva sobre el N exocíclico (Esquema 2.4) cuando se emplean disolventes no próticos como la acetona; que favorece el bloqueo del N piridínico (Figura 2.2).



Esquema 2.4.

Cuando se consideran otros sustratos, como la *N*-(pirazin-2-il)aminida de piridinio **7**, la reacción de alquilación tiene lugar mayoritariamente sobre el N exocíclico, aunque no es totalmente regioselectiva como lo es en la aminida **2** y en algunos de sus

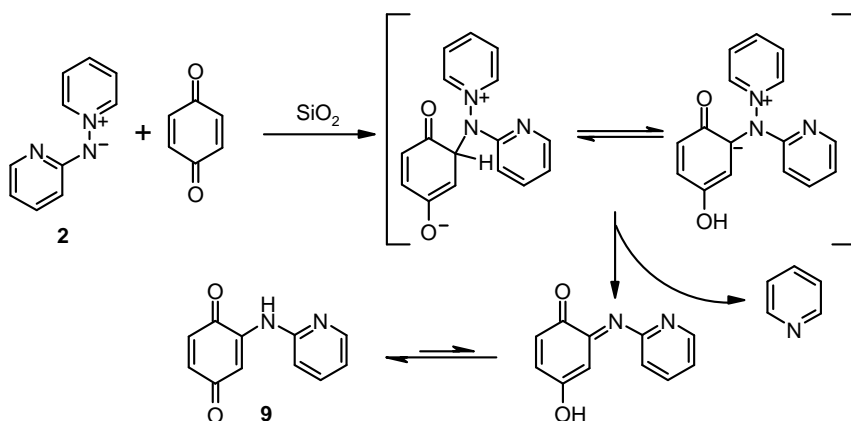
derivados.²⁷ En este caso también se detecta el producto de alquilación en el N en posición 1- del anillo heterocíclico como consecuencia de un enlace de H intramolecular menos eficaz. (Esquema 2.5).



Esquema 2.5.

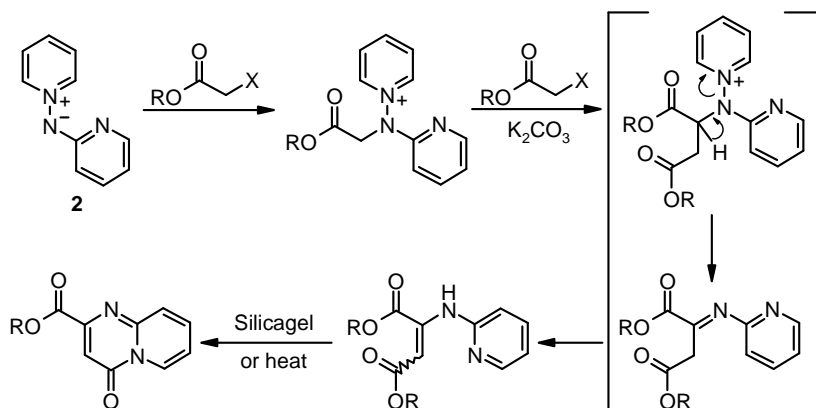
De la experiencia acumulada por el grupo sobre la alquilación de aminas de piridinio, uno de los trabajos más recientes ha demostrado que es posible la polisustitución de derivados di- y tri- bromados con aminas de piridinio;²⁸ lo que permite acceder con éxito a di- y trisales.

La reacción entre *N*-iminas heteroaromáticas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados suele conducir a los productos de cicloadición,²⁹ sin embargo cuando se ensaya la reacción entre dipolarófilos típicos y heteroarilaminas de piridinio no se obtiene el resultado esperado, debido probablemente a la gran estabilidad del dipolo. La reacción frente a quinonas produce, en un solo paso, las 2-(azinilamino)quinonas³⁰ **9** mediante un proceso tipo Michael de adición al *N*-exocíclico y eliminación de piridina (Esquema 2.6).



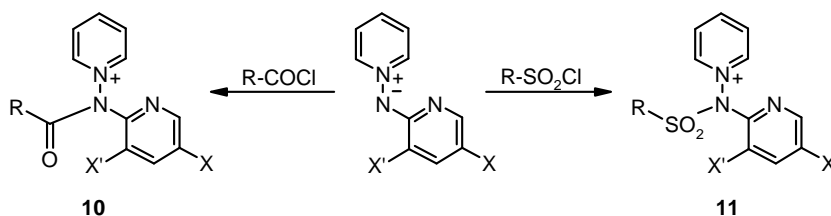
Esquema 2.6.

Procesos similares de adición–eliminación tienen lugar en la reacción de aminidas con compuestos α -halocarbonílicos en medio básico. El intermedio procedente de la alquilación no se detecta, sino que evoluciona en las condiciones de reacción o purificación a derivados heterocíclicos fusionados con N en posición cabeza de puente (Esquema 2.7).³¹



Esquema 2.7.

Al igual que la reacción de heteroarilaminidas de piridinio con haluros de alquilo conduce a reacciones de alquilación selectivas, la reacción con haluros de acilo transcurre también regioselectivamente sobre el N exocíclico; así, se han preparado los compuestos con estructuras **10** y **11** a partir de las correspondientes aminidas por reacción con cloruros de acido^{32,33} (Esquema 2.8).



Esquema 2.8.

Reacciones en el anillo heterocíclico.

El N exocíclico, aparte de ser reactivo frente a haluros de alquilo y acilo, también juega un papel fundamental en la reactividad del anillo heteroaromático. La reacción de azinilaminidas de piridinio frente a electrófilos no carbonados conduce a los productos de sustitución electrófila, como

consecuencia de la densidad de carga transmitida por el N en posición 2- del anillo de azina. De todas las aminidas de piridinio se considerarán únicamente las sustituidas por azinas (**2** y **7**) para el estudio de la reacción con electrófilos no carbonados.

A pesar de que la activación, frente a electrófilos, del anillo azínico es global, las posiciones más reactivas son las *orto* y *para*, al encontrarse conjugadas con el N exocíclico (Figura 2.3). Experimentalmente, se encuentra que en la mayor parte de los casos estudiados la incorporación del electrófilo se produce mayoritariamente en la posición 5'-.

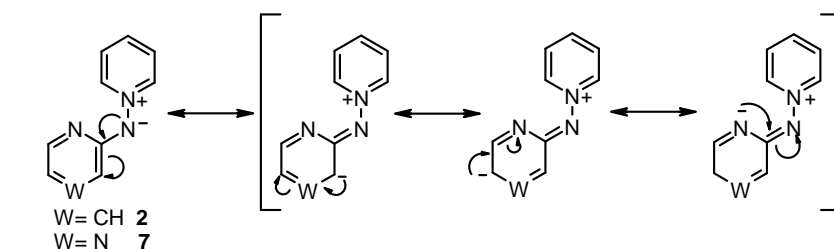
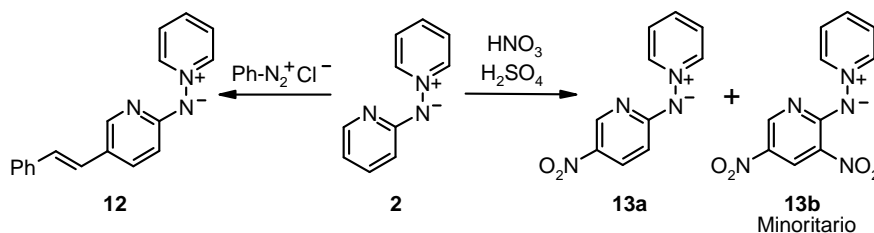


Figura 2.3.

Esta peculiar reactividad, inducida por el sistema betaínico, ha sido el motivo de un estudio de la reacción frente a compuestos electrófilos de diferente naturaleza. La *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2**, sustrato elegido para este estudio, condujo en todos los casos a productos de sustitución electrófila aromática.

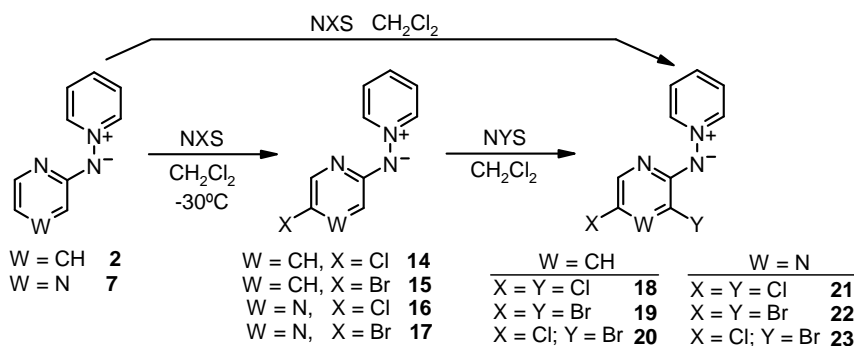
Por reacción con un electrófilo débil como es el cloruro de bencenodiazonio se obtiene regioselectivamente el diazocompuesto **12**.²⁵ Con electrófilos fuertes, como el ión nitronio (NO_2^+)¹⁴ probablemente debido a la elevada reactividad de la mezcla nitrante $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$, la reacción no es tan selectiva, conduciendo a una mezcla de las aminidas mono- y dinitradas **13a** y **13b** (Esquema 2.9).



Esquema 2.9.

Las azinilaminidas de piridinio reaccionan con halógenos (Br_2 y I_2) originando en todos los casos mezclas de productos de mono- y dihalogenación, aunque con predominio del producto de halogenación en 5'.¹⁸ El empleo de *N*-halosuccinimidas (NXS) proporcionan reacciones más controlables lo que conduce a una mayor selectividad, sobre todo si se realiza a baja temperatura.³⁴

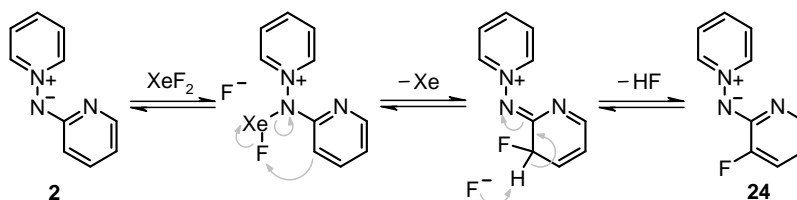
Con esta metodología se pudieron preparar las aminidas de piridinio 5'-monohalogenadas **14–17** de forma selectiva, así como las dihalogenadas **18, 19, 21** y **22** empleando un exceso de NXS.³⁴ También ha sido posible la incorporación selectiva de un halógeno en la posición 5'- y posteriormente otro diferente en posición 3', obteniéndose así las correspondientes *N*-(3-bromo-5-cloroazin-2-il)aminidas de piridinio **20** y **23**³⁵ (Esquema 2.10).



Esquema 2.10.– Halogenaciones sobre las azinilaminidas de piridinio **2, 7**

La fluoración de aminidas de piridinio se intentó con diversos agentes fluorantes tales como sales de *N*-fluoropiridinio, *N*-fluorosulfonamidas o *N*-fluoroazabiciclos sin obtener resultados positivos.

Únicamente el uso de XeF_2 permitió obtener el producto de fluoración³⁶ **24**, donde la incorporación del Flúor se produce regioselectivamente en la posición 3'. La selectividad apreciada, opuesta a la observada anteriormente, se puede justificar en base a una coordinación entre el átomo de Xe y el N exocíclico induciéndose de esta manera la entrada de F en dicha posición (Esquema 2.11).



Esquema 2.11.

La funcionalización adecuada, utilizando procesos de formación de enlaces C–C, de estas aminidas halogenadas permite abordar la síntesis de análogos estructurales de las mismas.

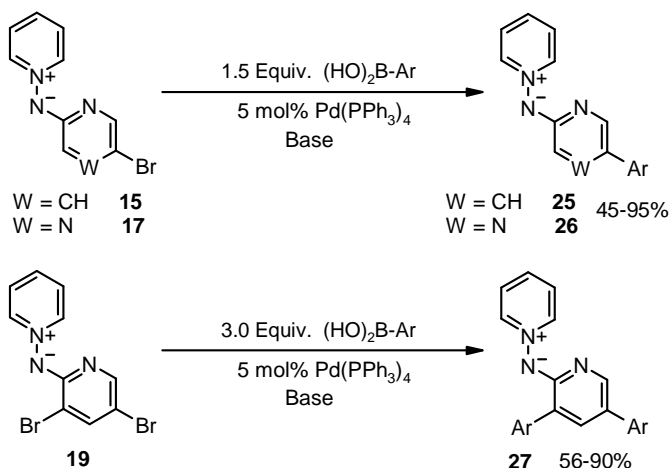
Reactividad de bromoazinilaminidas de piridinio: Arilación de Suzuki.³⁷

A grandes rasgos la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki consiste en la preparación de biarilos a partir de haluros de arilo y un ácido arilborónico con catálisis de Pd. Los primeros trabajos fueron desarrollados por Suzuki y Miyaura en 1979.^{38,39}

Algunas aplicaciones de esta reacción se pueden encontrar en síntesis de dendrímeros,⁴⁰ fármacos antimaláricos,^{41,42} o los desarrollados por Merck: Cozaar[®] y derivados de carbapenem⁴³ y productos naturales,^{44,45} entre otros.

En el caso particular de la química de heterociclos,^{37,46} el número de referencias sobre reacciones de acoplamiento mediadas por Pd^{47,48} ha crecido exponencialmente durante los últimos años.⁴⁹ Sin embargo, los procesos de acoplamiento cruzado catalizados por Pd han sido poco estudiados en sistemas heterocíclicos cargados positivamente, existiendo pocos precedentes bibliográficos.^{50–54}

En sistemas con separación de cargas, como las *N*-heteroarilaminidas de piridinio,⁵⁵ se ha podido llevar a cabo la preparación de *N*-(arilazin-2-il)aminidas de piridinio **25–27** a partir de las correspondientes bromoarilaminidas de piridinio, de manera satisfactoria. (Esquema 2.12).



Esquema 2.12.– Arilación de Suzuki sobre bromoaminidas **15**, **17** y **19**.

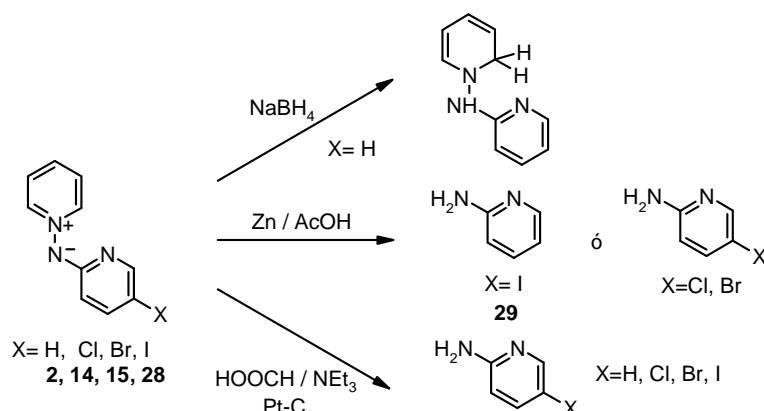
Reducción.

Aunque los procesos de reducción que involucran sistemas betaínicos, como los *N*-óxidos, son fáciles de encontrar en la bibliografía,⁵⁶⁻⁵⁹ estos procedimientos no suelen ser adecuados en el caso de *N*-heteroarilaminidas de piridinio y sus sales.

El empleo de NaBH_4 frente a la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2** conduce a la correspondiente dihidropiridina¹⁵ (Esquema 2.13). Sin embargo el uso de otros sistemas reductores, como son el sistema metal-ácido (Zn-AcOH) o el sistema generador de Hidrógeno HCOOH/NEt_3 catalizado por Pt soportado sobre C, sí permiten obtener las aminoazinas correspondientes²⁷ (Esquema 2.13).

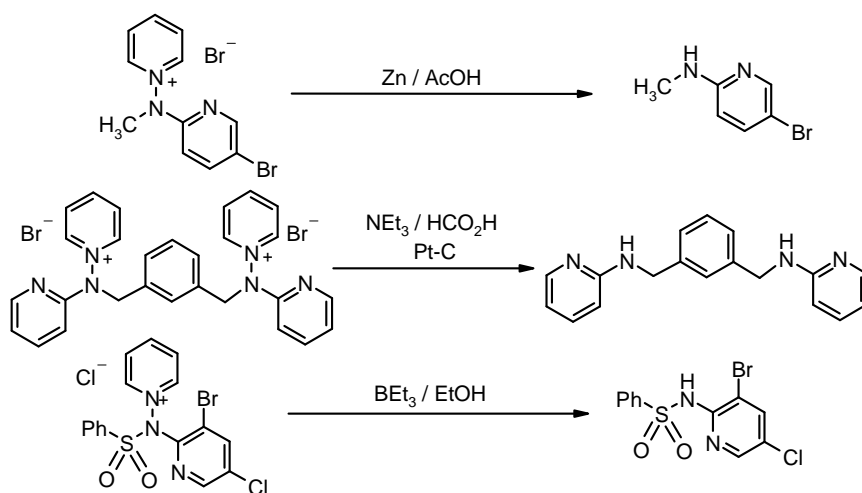
El principal inconveniente de emplear el par Zn/AcOH en comparación con el sistema HCOOH/NEt_3 , es que se produce la hidrogenólisis de los enlaces C-X en posiciones 3'- y 5'- para X = I y en posición 3'- cuando X es Br²⁷ (Esquema 2.13).

Los mismos sistemas reductores se pueden emplear frente a las sales de piridinio resultantes de la alquilación de las aminidas correspondientes. En estos casos el proceso transcurre más fácilmente y con mejores rendimientos, lo que se puede atribuir, al menos en parte, a la mayor deficiencia electrónica que presenta el anillo de piridinio en sales de aminopiridinio.



Esquema 2.13.

En trabajos más recientes, también se ha demostrado que algunos sistemas generadores de radicales, como BEt_3 -alcohol⁶⁰ permiten la reducción de sales de aminopiridinio con grupos especialmente sensibles a la reducción, como son los grupos aminosulfonilo o nitro³³ posibilitando la síntesis de las correspondientes sulfonilaminopiridinas (Esquema 2.14).



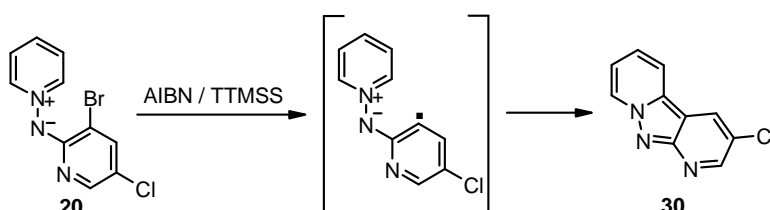
Esquema 2.14.

Reactividad frente a radicales orgánicos.

Debido a la gran expansión de las reacciones que transcurren a través de procesos de radicales libres, dentro del grupo comenzó una línea de investigación de síntesis de moléculas

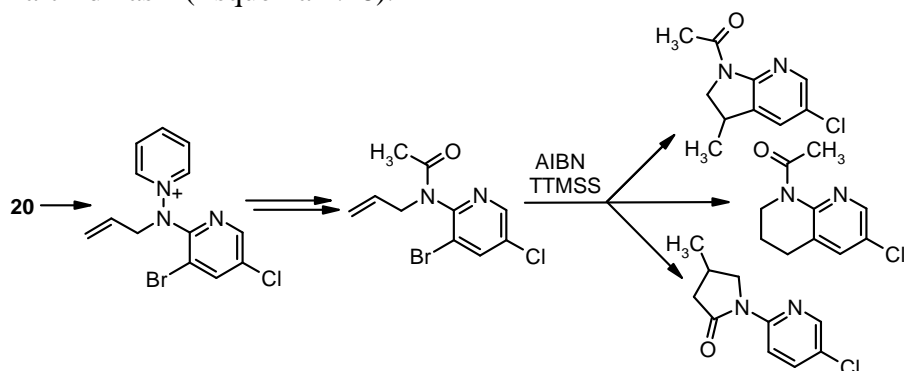
orgánicas por vía radicalaria a partir de haloheteroarilaminidas de piridinio; que permiten generar radicales estabilizados tipo heteroareno. Dichos radicales se generan a partir de un promotor de radicales: AIBN y TTMSS, que reacciona sobre el correspondiente bromoazirilaminida de piridinio.⁶¹

Las posteriores reacciones de estos radicales orgánicos han permitido preparar compuestos resultantes de ciclaciones intramoleculares. A partir de la aminida **20** y sus derivados se ha podido acceder a las piridopirrolopiridinas³⁵ **30**, de elevada complejidad y con una excepcional fluorescencia⁶² (Esquema 2.15).

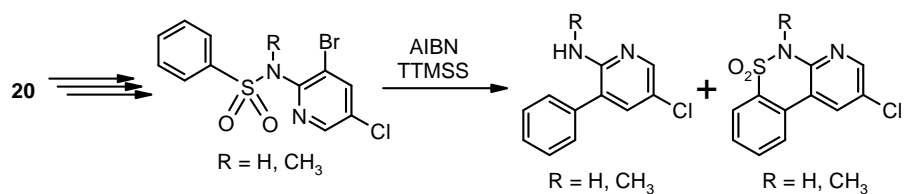


Esquema 2.15.

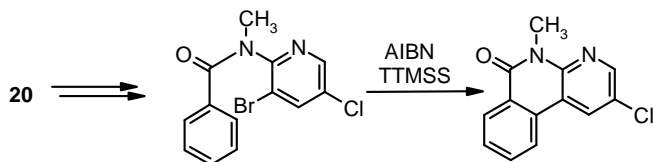
También se han realizado otras ciclaciones intramoleculares, con derivados de la aminida de piridinio **20**, obteniendo las amidas cíclicas del esquema 2.16,³² los productos de acoplamiento y de ciclación reflejados en el esquema 2.17,³³ o algunos derivados de naftiridinas⁶⁰ (Esquema 2.18).



Esquema 2.16.



Esquema 2.17.



Esquema 2.18.

1.4.- Aplicaciones de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio y sus derivados.

Como ya se ha comentado previamente la potencial aplicabilidad de las aminidas de piridinio en síntesis orgánica es elevada, al ser posible realizar gran variedad de reacciones sobre ellas, permitiendo acceder, en última instancia, a aminoazinas altamente funcionalizadas.

Paralelamente, algunos trabajos de otros grupos de investigación han utilizado estas estructuras para, por ejemplo, la preparación de compuestos con interés farmacológico, como son análogos de antibióticos β -lactámicos **31**⁶³ (Figura 2.4).

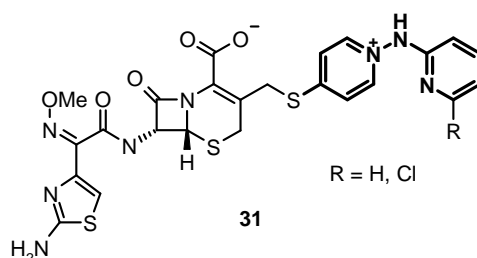


Figura 2.4.

Otros compuestos de estructura similar aunque no de naturaleza betaínica poseen ciertas actividades farmacológicas; así **32**⁶⁴⁻⁶⁶ presenta actividad inhibitoria sobre *Fosfodiesterasa V* (PDE V) y células neoplásicas y **33**⁶⁷ muestra actividad inhibitoria frente a la *quinasa Jun N-terminal* (JNK) (Figura 2.5).

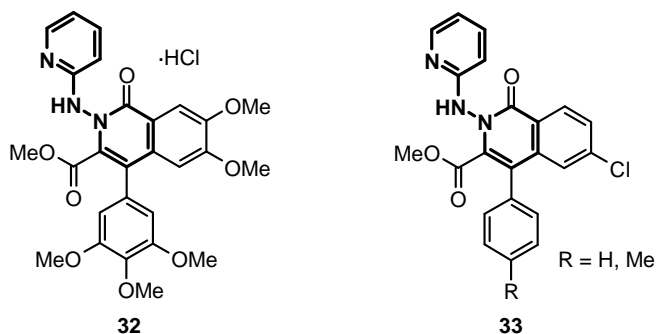


Figura 2.5.

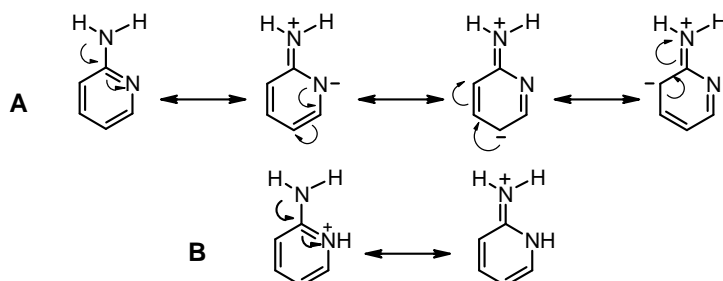
2. Aplicaciones y síntesis de 2-aminoazinas.

2.1.-Introducción

La reactividad de las aminopiridinas y en general de todas las aminodiazinas frente a las reacciones de sustitución electrófila aromática es, en general, fácilmente predecible en base a tres factores: la densidad de carga mostrada por este tipo de anillos, los efectos electrónicos (mesoméricos y/o inductivos generados por el grupo amino) y los efectos estéricos.

Como consecuencia de todo ello la reactividad del anillo aromático frente a reacciones de sustitución electrófila está favorecida hacia las posiciones α y γ respecto al grupo amino. En el caso concreto de las 2-aminoazinas las posiciones más favorables para la sustitución electrófila son 3- y 5-; con preferencia hacia la posición 5- (Esquema 2.19A).

Las 2-aminopiridinas presentan un comportamiento básico originado por la presencia de dos átomos de N con pares de electrones sin compartir. La protonación ocurre mayoritariamente en el N aromático⁶⁸ (Esquema 2.19B).



Esquema 2.19.- Deslocalización de carga en la 2-aminopiridina **29**.

Aunque las 2-aminopiridinas se comportan de igual modo frente a haluros de alquilo, conduciendo mayoritariamente al producto de alquilación en el N azínico; es posible lograr la alquilación del grupo amino si se transforma, con una base fuerte, en un centro más reactivo.

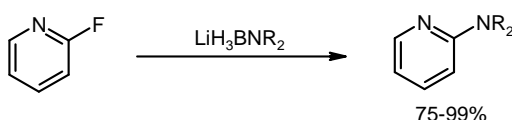
Las aminopirazinas presentan un comportamiento similar frente a electrófilos, aunque su basicidad es más compleja de analizar al existir más centros con pares de electrones sin compartir.

Por lo comentado hasta el momento se aprecia que la funcionalización de 2-aminoazinas es una tarea que presenta una cierta complejidad.

2.2.- Síntesis de aminopiridinas.

La síntesis clásica de aminoazinas se basa en la sustitución de halógeno de las correspondientes haloazinas con amoníaco o aminas. Como norma general los mejores se obtienen resultados con derivados fluorados o clorados y aminas muy nucleófilas.

Singaram y *col.*⁶⁹ han desarrollado una modificación de la síntesis clásica, que consiste en la sustituir el F de la 2-fluoropiridina utilizando dialquilaminoborohidruros, mucho más reactivos que las correspondientes dialquilaminas (Esquema 2.20).

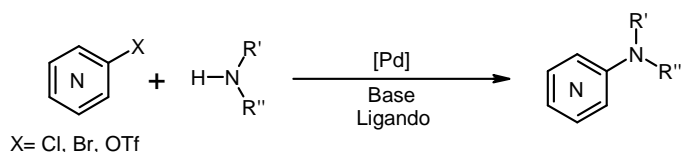


Esquema 2.20.

Aunque este método proporciona buenos rendimientos y transcurre en cortos tiempos de reacción no es muy aconsejable como método general de síntesis, pues la disponibilidad de derivados fluorados comerciales está muy limitada y no resulta adecuado para aminas primarias o terciarias.

En la actualidad también existen otros métodos de síntesis más suaves y compatibles con diversos grupos funcionales.

Las metodologías de aminación directa mediadas por Pd desarrolladas por Buchwald^{70,71} y Hartwig^{72,73} han proporcionado solución a muchos de los problemas en la síntesis de aminoazinas; pues permiten la introducción de grupos amino, incluso con los halógenos menos reactivos frente a la sustitución electrófila aromática. Estas reacciones transcurren en condiciones relativamente suaves y proporcionan elevadas conversiones (Esquema 2.21). Sin embargo la elevada dureza del átomo de N en la amina dificulta la sustitución del haluro en el complejo de Pd.



Esquema 2.21.

Para aumentar la reactividad en las reacciones de aminación mediadas por Pd se han desarrollado multitud de fosfinas voluminosas y ricas en electrones (Figura 2.12). Aunque estas fosfinas son comerciales en la mayoría de los casos, suelen tener un precio elevado y es necesario evaluar para cada proceso la fosfina más adecuada.

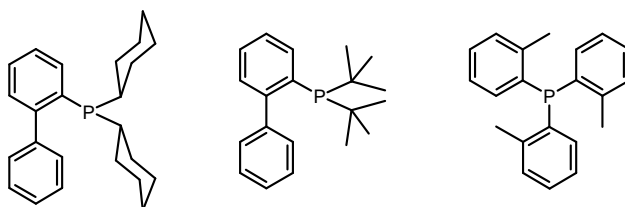


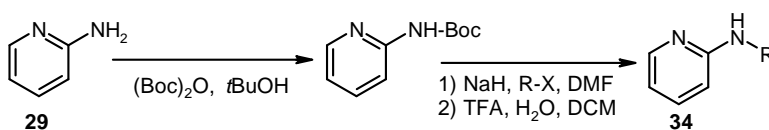
Figura 2.6.

Otro inconveniente de esta metodología es la necesidad de emplear elevadas cantidades de una base fuerte para favorecer el desplazamiento del halógeno por parte de la amina.

Recientemente, algunos grupos de investigación han sustituido el Pd por otros metales más duros como Cu o Ni,^{74,75} obteniendo mejores resultados, gracias a la mayor estabilidad de los complejos intermedios.

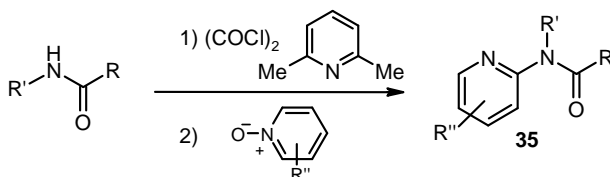
La alquilación de aminoazinas también plantea dificultades a la hora de evitar la polialquilación. Una opción sencilla es modificar la reactividad del grupo amino con, por ejemplo, grupos protectores.^{76,77}

Por ejemplo, en el método empleado por Krein y Lowary para la obtención de 2-(alquilamino)piridinas **34**,⁷⁸ se prepara el carbamato correspondiente para seguidamente llevar a cabo la reacción, tras desprotonación, con un haluro de alquilo (Esquema 2.22).



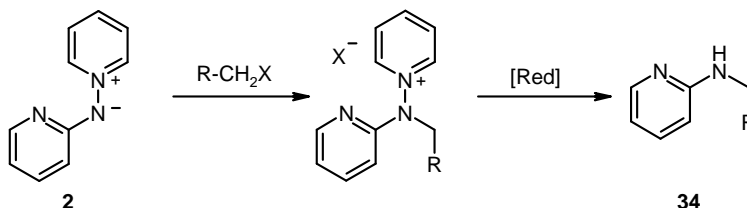
Esquema 2.22.

Otro método que permite la obtención de las 2-(acilamino)piridinas **35**, es el puesto a punto por Manley y Bilodeau a partir de amidas activadas y *N*-óxidos de piridinas⁷⁹ (Esquema 2.23).



Esquema 2.23.

En nuestro grupo de investigación se viene trabajando en los últimos años en la síntesis de 2-aminoazinas, utilizando como precursores las *N*-azinilaminidas de piridinio. Se trata de un proceso sencillo, rápido y selectivo,^{27,28,34} que se resume en el esquema 2.24.



Esquema 2.24.- Preparación de 2-(alquilamino)piridinas **34** a partir de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2**.

2.3.– Aplicaciones de 2-aminoazinas.

Las moléculas con fragmentos de tipo aminoazina se encuentran ampliamente distribuidas en sistemas biológicos y también se pueden utilizar como interesantes intermedios en síntesis. La mayoría de las aplicaciones para este tipo de compuestos se basan en sus capacidades quelatantes y en la posibilidad de formar enlaces cooperativos por puente de H.

Aplicaciones en Química Biológica.

Las aminopiridinas, al igual que otras muchas aminas, presentan algún tipo de actividad inhibitoria sobre enzimas. Por ello es relativamente fácil encontrar publicaciones sobre síntesis y evaluación de fármacos que presentan fragmentos de 2-aminopiridina en su estructura.⁸⁰⁻⁸² Así, de los compuestos que se muestran en la figura 2.7, **36** inhibe el *Factor de crecimiento Endotelial Vascular*; **37** y **38** manifiestan actividad inhibitoria frente a *Oxidonitrico Sintasa* y **39** frente a *Enoilo-ACP Reductasa*.

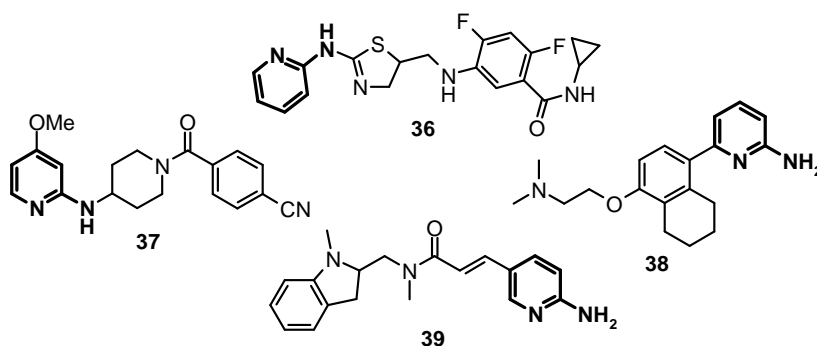


Figura 2.7.

Algunos ejemplos derivados de aminopirazina son la *cypridina luciferin* y otros derivados quimioluminiscentes (O. Shimomura, Nobel 2008), que además presentan propiedades antioxidantes.⁸³

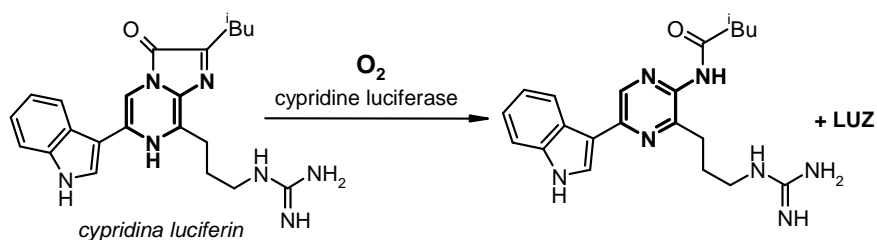
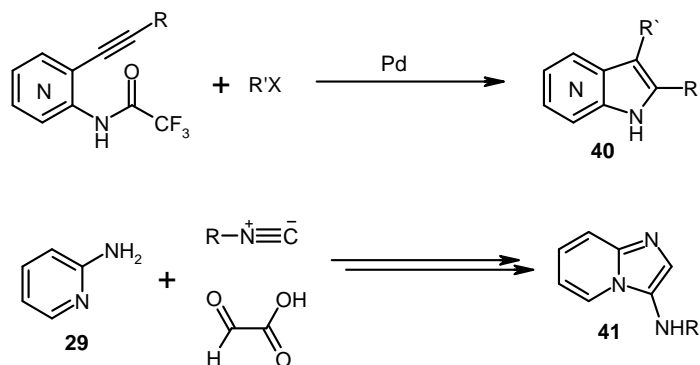


Figura 2.8.

Aplicaciones como intermedios en síntesis.

Las aminopiridinas habitualmente se usan como intermedios sintéticos para la preparación de estructuras más complejas. Algunas aminopiridinas modificadas también se han empleado en la síntesis de heterociclos condensados; ejemplo de ello son los azaindoles **40** obtenidos por Parisi y *col.*⁸⁴ y los piridopirazoles **41** preparados por Lyon y Kercher⁸⁵ (Esquema 2.25).



Esquema 2.25.

Formación de complejos metálicos.

Las 2-aminoazinas presentan una disposición contigua de los átomos de N, lo que aparte de la basicidad les confiere unas propiedades complejantes excepcionales, pudiendo dar lugar a quelatos de gran estabilidad.

Se han utilizado 2-aminopiridinas en la preparación de complejos organometálicos de metales de transición, especialmente de los últimos grupos, como son Pd,⁸⁶ Pt,⁸⁷ y Zn.⁸⁸

Preparación de aductos y receptores artificiales.

Las 2-aminopiridinas también presentan una elevada tendencia a formar puentes de H intra- e intermoleculares, pudiendo dar lugar a agregados supramoleculares.

Algunos ejemplos representativos de este carácter se extraen de los estudios realizados con ácidos carboxílicos por Bis y *col.*⁸⁹ (Figura 2.9A) y Aakeroy y *col.*⁹⁰ (Figura 2.9B) que preparan cristales líquidos multicomponente estabilizados por enlaces de H intermolecular.

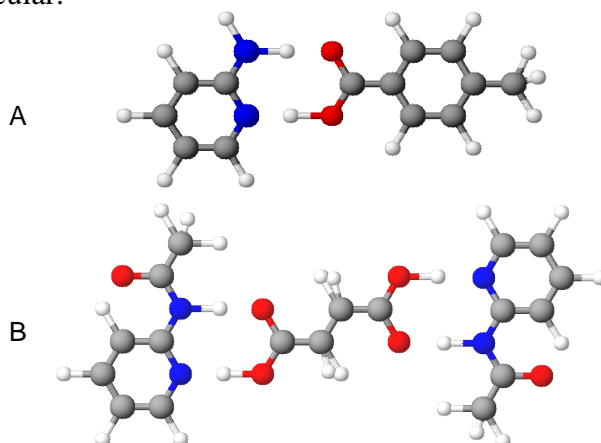


Figura 2.9.

Las cadenas de oligoaminopiridinas también pueden asociarse por enlaces de H dando lugar a agregados de alta estabilidad. Un caso concreto es el publicado por Leung y *col.*⁹¹ dónde dos cadenas de poliaminopiridinas se unen entre sí (Figura 2.10).

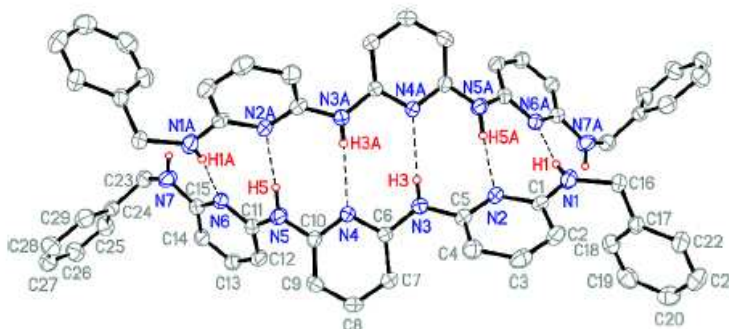


Figura 2.10.

La capacidad de agregación por puente de H de las poliaminopiridinas se ha utilizado también para el reconocimiento molecular de carbohidratos. Este es un campo que atrae bastante atención desde que se descubrió que los azúcares juegan un papel fundamental en el reconocimiento molecular en sistemas biológicos.

El diseño de compuestos que puedan coordinarse a polialcoholes de manera reversible y que puedan actuar como sensores químicos, agentes terapéuticos o en fenómenos de reconocimiento molecular es el tema de trabajo del grupo de M. Mazik;⁹²⁻⁹⁶ en el que se ha abordado la evaluación de la interacción entre unidades de 2-aminopiridina y polialcoholes. Encontrando que estas aminas presentan una excelente capacidad para formar uniones no covalentes a través de enlaces de H cooperativos (Figura 2.11).

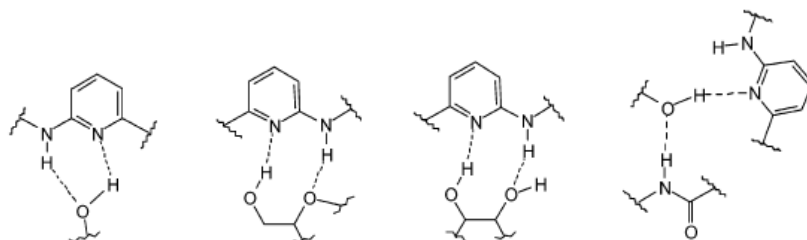


Figura 2.11.

Sobre la base de estas interacciones, se han desarrollado receptores trómeros donde la disposición espacial de los grupos de la 2-aminopiridina juega un papel fundamental. Los receptores preparados presentan una interacción por puente de H más favorable en piranósidos con mayoría de grupos OH en posiciones ecuatoriales, como la glucosa (Figura 2.12).

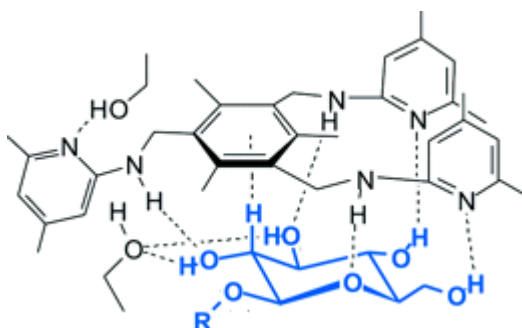


Figura 2.12.

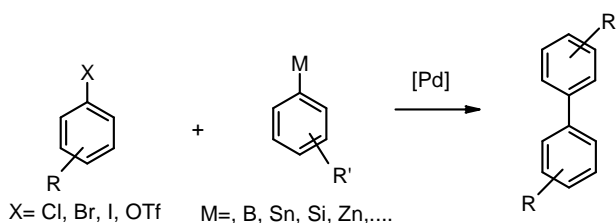
3. Reacciones de formación de enlaces C-C mediadas por Pd: reacción de Suzuki-Miyaura

3.1.- Introducción.

Durante las últimas décadas el uso de compuestos organometálicos en Síntesis Orgánica ha tenido un desarrollo espectacular. A mediados del siglo pasado las especies organometálicas que se empleaban en síntesis estaban restringidas a elementos de los grupos principales (Li, Mg), mientras que a lo largo de la segunda mitad del S. XX y con la entrada de las reacciones basadas en complejos de metales de transición se consiguió aumentar, en gran medida, el número de procesos disponibles para este propósito.

De todas las reacciones de formación de enlaces C-C: procesos tipo Wittig,⁹⁷ inserciones en complejos metálicos, polimerizaciones Ziegler-Natta, radicalicas y ATRP (*Atom Transfer Radical Polymerization*),⁹⁸ metátesis de olefinas,⁹⁹ etc., presentan una especial relevancia en síntesis las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por Paladio.¹⁰⁰

Estas reacciones de acoplamiento permiten la preparación de biarilos y heterobiarilos⁴⁹ a partir de derivados halogenados en condiciones suaves.^{37,101} Adicionalmente las reacciones mediadas por Pd pueden llevarse a cabo en condiciones catalíticas, proporcionando elevados rendimientos con escaso gasto del catalizador. En todos estos procesos también se requiere la presencia de una segunda especie organometálica, encargada de transferir el resto arílico (Esquema 2.26).



Esquema 2.26.

3.2.- Ciclo catalítico.

Actualmente el mecanismo aceptado para las reacciones de acoplamiento mediadas por Pd sigue un esquema general común que consta de tres etapas.^{47,48}

La primera de las etapas es una reacción de adición oxidativa (**I**), en la cual la especie de Pd^0 se adiciona al enlace C-X, dando lugar a un complejo de haloaril- Pd^{II} . A continuación se produce una transmetalación (**II**) cuando la segunda especie organometálica sustituye al halógeno (o pseudohalógeno) por un segundo resto arílico en el complejo de Pd^{II} ; generándose un complejo diaril- Pd^{II} y el correspondiente haluro metálico (MX). Por último, tiene lugar la etapa de eliminación reductora (**III**) en la cual se genera el biarilo recuperándose el Pd en estado de oxidación 0, cerrándose así un ciclo catalítico (Figura 2.13).

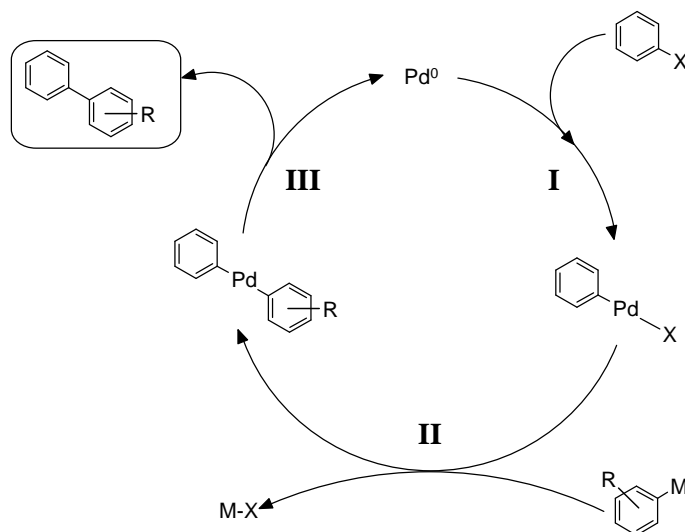


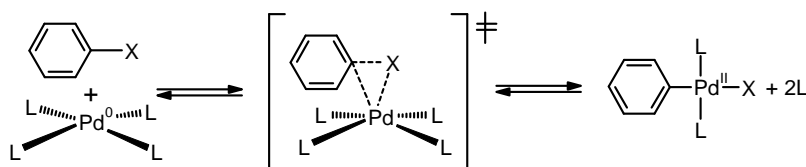
Figura 2.13.- Etapas generales del ciclo catalítico en las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por Pd.

Adición oxidativa^{101,102}

Para que esta primera etapa del ciclo catalítico tenga lugar el complejo inicial de Paladio debe poseer una elevada densidad de carga, lo que se consigue con complejos en bajo estado de oxidación unidos a ligandos ricos en electrones. En el caso de no tener esa disponibilidad de carga, el átomo metálico no podrá

actuar, como nucleófilo sobre el enlace C–X. Por esta razón la mayoría de complejos empleados en acoplamientos cruzados suelen combinar el Paladio en estado de oxidación 0 y fosfinas como ligandos. En la discusión posterior se considerará como especie de referencia el *tetrakis*(trifenilfosfino)paladio(0): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y los complejos con otras fosfinas. Todas las fosfinas se notarán de forma genérica como L.

Esta primera etapa es la más crítica de todo el ciclo catalítico, y determina la viabilidad y velocidad del proceso. De un modo general en la etapa de adición oxidativa el centro metálico aumenta su estado de oxidación formal de 0 a +2. Desde un punto de vista entálpico la adición oxidativa ha ocasionado la rotura de dos enlaces de coordinación Pd–P y un enlace C–X para formar un enlace Pd–C y otro Pd–X (Esquema 2.27).



Esquema 2.27.

La reacción será viable o no en función de la energía de activación del proceso. Por tanto será dependiente de la fuerza de los enlaces que van a entrar en juego. Por ejemplo enlaces C–X y o Pd–P muy fuertes aumentarán la energía de activación, desfavoreciendo el proceso. Un pequeño resumen de cómo afectan la naturaleza del halógeno/triflato y las fosfinas se detalla a continuación.

Naturaleza del halógeno: fuerza del enlace C–X

El Pd se puede insertar sobre átomos o grupos que sean buenos grupos salientes (halógenos o pseudohalógenos) como son: Cl, Br, I o triflato (OTf). Los enlaces C–X más débiles, encontrados con los halógenos más grandes, proporcionan mayor velocidad en la etapa de adición oxidativa. De esta forma se puede establecer un orden general de reactividad en la adición de los complejos de Pd^0 a los enlaces C–X:



Lógicamente, además del tipo de halógeno, la fuerza del enlace viene también determinada por la situación electrónica del carbono que lo soporta. En el caso de heteroarenos, puesto que no todas las posiciones son equivalentes, existirán diferencias de reactividad en función de la posición, como ya se comentará.

A pesar de que haya halógenos poco reactivos frente a la adición oxidativa, como Cl, es posible llevar a cabo reacciones de acoplamiento sobre ellos eligiendo el ligando adecuado. Esto más que un inconveniente es una ventaja cuando se pretende aprovechar la diferente reactividad de los halógenos en reacciones quimoselectivas.¹⁰³

Naturaleza de la fosfina

El ligando, generalmente de tipo fosfina, juega un papel muy importante en este tipo de procesos; al modular los diferentes efectos electrónicos,¹⁰⁴ estéricos^{105,106} y geométricos¹⁰⁷ sobre el complejo de transición.

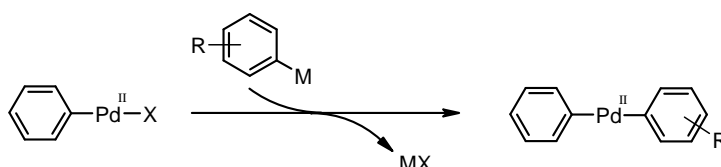
La fuerza del enlace Pd-P está íntimamente relacionada con la densidad de carga en el átomo de P. Las fosfinas más ricas en electrones ceden carga a través de un enlace σ , pero al disponer de orbitales d vacíos, pueden recibir carga por interacción π . Esto origina enlaces sinérgicos difíciles de romper.

En cuanto a los efectos estéricos, se puede considerar que, cuanto mayor sea la demanda estérica menos estable será la disposición que adopte el ligando en la molécula; dando lugar a enlaces más largos y lábiles. El requerimiento estérico de los ligandos viene dado por un parámetro denominado *ángulo cónico*.¹⁰⁵

En último lugar, dentro de los efectos geométricos se considerarán, por ejemplo, los ligandos quelatos, que al tener más de una posición de coordinación tienen una mayor dificultad de abandonar completamente la esfera de coordinación del Paladio. Este efecto ralentiza la velocidad de adición oxidativa, pero por el contrario ayuda en gran medida a la reacción al favorecer la eliminación reductora.

Transmetalación¹⁰⁸

En esta etapa de la reacción se produce la transferencia de un resto arílico por parte de la segunda especie organometálica (para el caso de las reacciones de acoplamiento cruzado) sobre el complejo de adición oxidativa, ya formado (Esquema 2.28).



Esquema 2.28.

Existe una gran cantidad de reactivos organometálicos que se pueden utilizar como agentes transmetalantes; todos ellos son compuestos derivados de elementos de los grupos principales. En cuanto al resto a transferir, los grupos aromáticos y alílicos proporcionan buenos resultados mientras que los derivados alifáticos, que estabilizan poco la carga, presentan mayor dificultad de migración.

Si no se tiene en cuenta la activación, que se requiere en algunos casos por una base, de la especie transmetalante,¹⁰⁹ esta etapa del ciclo catalítico transcurre con más facilidad que la de adición oxidativa, pues no implica cambios en el estado de oxidación del centro metálico, sino sustituciones en la esfera de coordinación del Pd.

Existen varias reacciones de acoplamiento mediadas por Paladio, clasificadas en función del organometal empleado como especie transmetalante. En la tabla 2.2 se resumen las distintas reacciones según el agente transmetalante empleado.

De entre todas ellas la reacción de Suzuki–Miyaura,³⁷ que emplea derivados de Boro es, probablemente la más extendida; pues presenta la ventaja de ser compatible con gran número de grupos funcionales y no presentar limitaciones como la elevada basicidad de los derivados de Zn o Mg (Negishi o Kumada) o la toxicidad de los derivados de Sn (Stille).

<i>Reacción</i> ¹¹⁰	<i>Organometálico</i>		<i>Elemento implicado</i>
Suzuki– Miyaura ³⁷	Ácidos borónicos Trifluoroboratos ^{111,112}	Ar–B(OH) ₂ Ar–BF ₃ [–] K ⁺	B
Stille–Kelly	Estannanos	Ar–SnBu ₃	Sn
Negishi	Cincatos	ZnAr ₂	Zn
Kumada	Reactivos Grignard (Magnesianos)	MgArX MgAr ₂	Mg
Hiyama ¹¹³	Silanos Alcoxisilanos	Ar–SiR ₃ Ar–Si(OR) ₃	Si
Sonogashira ¹¹⁴	Cupratos de alquinos	Cu–C≡CR	Cu

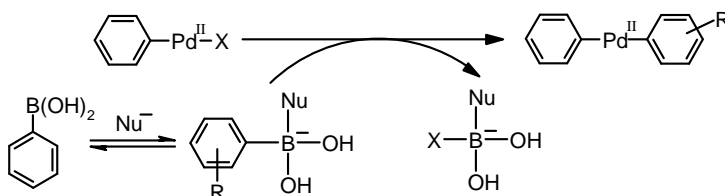
Tabla 2.2.

El Pd no sólo se utiliza como mediador en los procesos de formación de enlaces C–C, también se emplea en la formación de enlaces C–Heteroátomo, fundamentalmente en acoplamientos con Nitrógeno;¹¹⁵ aunque también existen con otros elementos como Oxígeno^{116,117} o Boro.¹¹⁸

Para las reacciones de acoplamiento mediadas por Paladio también se han utilizado catalizadores heterogéneos, los cuales presentan una serie de ventajas, como la facilidad de recuperación y reutilización manteniendo su eficacia.¹¹⁹

Reacción de Suzuki–Miyaura: Transmetalación con derivados de Boro.

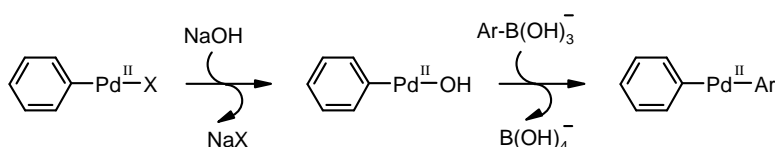
El proceso de transmetalación por parte de ácidos o ésteres borónicos requiere una activación previa por parte de una base.¹⁰⁹ Una vez generado el anión borato es posible la migración del resto arílico al complejo de Pd^{II} (Esquema 2.29).



Esquema 2.29.- Proceso de activación y transmetalación de ácidos borónicos

La base, encargada de la activación del ácido borónico, puede ser de diferente naturaleza: Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , TIOH , NaOH , Ba(OH)_2 , K_3PO_4 o KF . Todas ellas generan el anión con conversiones comparables, aunque no existe una teoría que permita seleccionar la base más adecuada para cada proceso.^{47,48,109}

En la reacción de Suzuki el disolvente también juega un papel importante; en el caso de ser hidroxílico puede tomar parte en la reacción al sustituir el halógeno en el complejo de Pd por un enlace Pd-OR ($\text{R}=\text{H}$, alquilo), que aporta aún más afinidad por el átomo de B,^{47,48} aumentando la reactividad (Esquema 2.30).



Esquema 2.30.

Gracias a esta peculiaridad de los ácidos borónicos la reacción de Suzuki se puede llevar a cabo en agua, al no interferir la presencia de grupos OH^- con la transmetalación.

Ventajas e inconvenientes de la reacción de Suzuki.

- ⤴ De todos los agentes transmetalantes, los ácidos borónicos son los que mayor compatibilidad presentan con agua.
- ⤴ Los organometálicos con B son: poco reactivos frente a otros grupos funcionales y estables térmicamente.
- ⤴ Los ácidos borónicos y sus residuos de B poseen baja toxicidad, pudiéndose manejar y eliminar fácilmente.
- ⤴ El acceso a los ácidos arilborónicos es relativamente sencillo.
- ⤴ Es un proceso compatible con la irradiación de microondas.¹²⁰
- ⤴ Son sustratos ampliamente utilizados en *química verde*.

- ⇓ La reacción es lenta cuando se emplean derivados clorados.
- ⇓ La presencia de bases a altas temperaturas puede provocar, entre otras, reacciones laterales de hidrólisis, transesterificación, saponificación o condensaciones aldólicas (Figura 2.14).
- ⇓ Los ácidos borónicos pueden experimentar fenómenos de homoacoplamiento, si bien éstos se pueden reducir desoxigenando el medio de reacción (Figura 2.14).

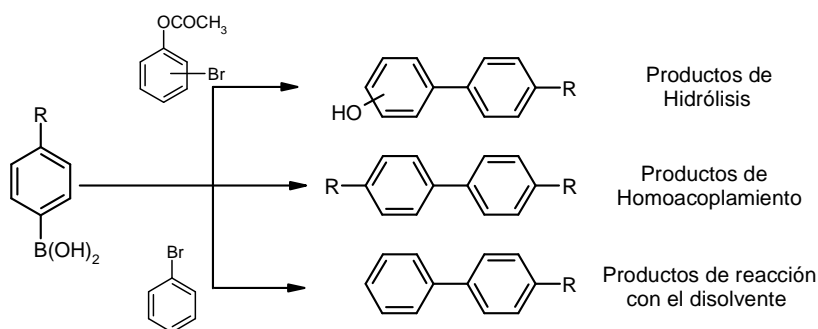
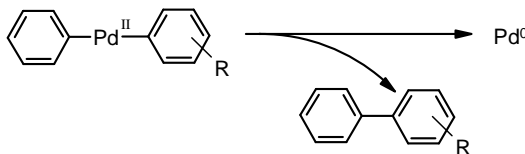


Figura 2.14.- Principales reacciones laterales en la reacción de Suzuki

Como consecuencia de las características de los ácidos borónicos cada día se desarrollan un mayor número de reacciones de Suzuki que emplean agua como disolvente, en procesos más ecológicos o *verdes*.^{121,122}

Eliminación reductora

En esta etapa tienen lugar los dos procesos más favorables del ciclo catalítico: la recuperación del estado de oxidación inicial del catalizador (Pd^0) y la generación del enlace C-C, (Esquema 2.31).



Esquema 2.31.

Es el último paso del ciclo y en él entran en juego, aunque en sentido inverso, todos los factores que se han tratado con anterioridad para la adición oxidativa.

3.3.- Reacciones de acoplamiento selectivas sobre haloazinas¹²³

Los compuestos que contienen anillos de piridina, diazina y sus correspondientes derivados benzo-fusionados se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza así como en sistemas fisiológicos, razón por la que se han empleado profusamente las reacciones de acoplamiento mediadas por Pd, y en concreto la de Suzuki, para la preparación de sistemas heterobiarílicos.

La piridina, y por consiguiente todas las azinas, son heterociclos π -deficientes debido a la electronegatividad del N que forma parte del sistema aromático. Las posiciones en α y γ a dichos N serán las más deficitarias en carga y por lo tanto las más reactivas frente a la adición de especies de Pd.

En el caso de halodiazinas la suma de los efectos electroattractores de ambos átomos de N provoca una menor densidad de carga global en el anillo aromático, lo que favorece, en general, los procesos de adición oxidativa. La reactividad, al igual que en las halopiridinas, depende de la posición de los halógenos respecto a los átomos de N.

Cuando se ensayan las reacciones de acoplamiento mediadas por Pd con cantidades equimoleculares de agente transmetalante sobre sustratos con dos posiciones reactivas, el resultado esperado sería una distribución estadística de los tres posibles productos: no arilado, monoarilado y diarilado, en proporción 1:2:1. Sin embargo las mezclas estadísticas no son habituales y casi siempre se observa un aumento en la proporción de los derivados monosustituídos.

Esta preferencia por el monoacoplamiento parece poner de manifiesto que el sustrato resultante del primer acoplamiento presenta una variación sustancial de la situación electrónica en el anillo aromático respecto de su precursor, lo que dificulta la entrada de un segundo resto aromático.

Aparte de la preferencia encontrada para el monoacoplamiento en los sustratos dihalogenados, también se han documentado reacciones donde existen acoplamientos regio-

selectivos; sustratos sobre los que la adición oxidativa del complejo de Pd ocurre preferentemente sobre una posición concreta. A continuación se indicarán algunas de las reacciones que involucran adiciones oxidantes regioselectivas sobre azinas.

Piridina.

En el caso de la piridina las posiciones 2-, 4- y 6- son las más deficitarias en carga siendo las más reactivas frente a nucleófilos y por lo tanto en la etapa de adición oxidativa.

La mayoría de reacciones de acoplamiento selectivas se encuentran para dihalopiridinas con distintos halógenos. En el caso de dihalopiridinas con dos halógenos iguales, las reacciones son más selectivas cuanto mayor sea la diferencia de densidad de carga entre las dos posiciones halogenadas.

En función del nucleófilo se puede observar preferencia por las posiciones α - o γ - del anillo de piridina. Por ejemplo, en la reacción de 2,4-dibromopiridina frente a especies organometálicas se aprecia una reacción preferente por el halógeno en 2- frente a complejos de Pd; mientras que la reacción con *n*-BuLi produce la metalación en C-4.¹²⁴

Un comportamiento similar se encuentra en las tribromopiridinas de la figura 2.15; en ellas la adición de Pd ocurre preferentemente en las posiciones α - al N piridínico.

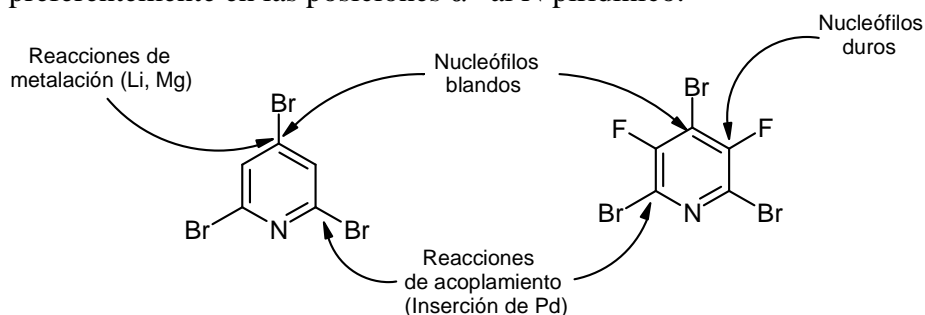
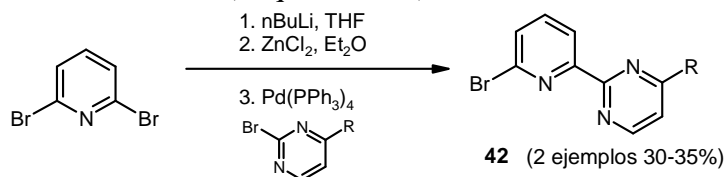


Figura 2.15.- Reactividad de tribromopiridinas frente a distintos tipos de nucleófilos¹²³

En la reacción de acoplamiento realizada por Hargreaves y *col.* sobre la 2,6-dibromopiridina con un único equivalente de

agente transmetalante obtuvieron una mayor proporción de producto de monoacoplamiento que la estadística.¹²⁵ Estos autores aducen que el producto de monosustitución **42** es menos reactivo que el derivado dihalogenado de partida, siendo más desfavorable la segunda heteroarilación (Esquema 2.32).



Esquema 2.32.

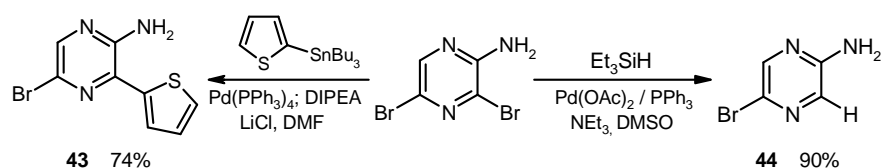
Pirazina.

Las dihalopirazinas presentan la misma densidad de carga en todas las posiciones; por ello y a igualdad de halógeno, es relativamente fácil obtener los productos de monoacoplamiento en reacciones mediadas por Pd.^{126,127} En este caso, de nuevo, se justifica la selectividad por la variación introducida en la situación electrónica de la molécula por la incorporación del primer resto aromático en el anillo.

En las dihalopirazinas funcionalizadas con otros sustituyentes también se han encontrado reacciones regioselectivas. Se ha observado que la presencia de heteroátomos en posiciones contiguas al enlace C–Halógeno aumenta la preferencia de coordinación del Pd.¹²³

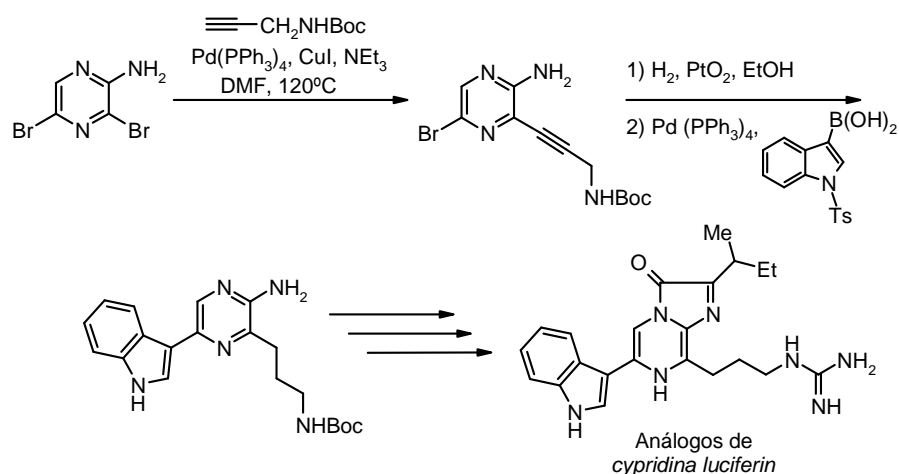
Las mayores selectividades se observan hacia los halógenos en *orto*– a grupos con pares de electrones sin compartir. Cuando las dihalopirazinas presentan grupos amino o éter la selectividad aumenta notablemente; algunos autores postulan que esta regioselectividad está inducida por una posible coordinación de los heteroátomos de estos grupos al metal en complejo de adición oxidativa.¹²⁸

Algunos ejemplos donde se observa esta selectividad en el acoplamiento sobre la 2-amino-3,5-dibromopirazina se muestran en los esquemas 2.33 y 2.34. En ambos casos se produce la reacción por el bromo en la posición 3–, adyacente al grupo amino, para dar la aminopirazina **43**^{129,130} o el compuesto de reducción **44**.¹²⁸



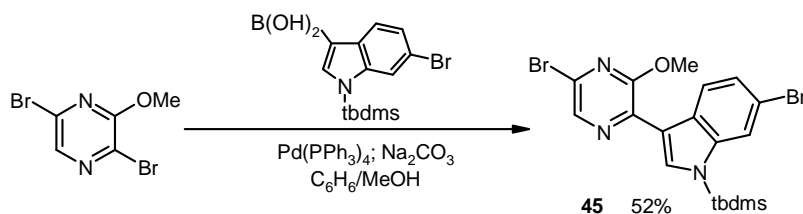
Esquema 2.33.

En la síntesis de análogos de *cypridina luciferin* llevada a cabo por Nakamura y *col.*¹³¹ también se emplea esta selectividad para la introducción de dos grupos diferentes en las posiciones 3- y 5- de la 2-amino-3,5-dibromopirazina (Esquema 2.34).



Esquema 2.34.

Un efecto similar se observa en los análogos con grupos éter. Por ejemplo, en la aproximación a la síntesis de *dragmacidin D*,¹³² por Yang y *col.* a partir de la 2,5-dibromo-3-metoxipirazina se observa que el grupo metoxi- induce selectividad hacia el Br situado en *orto*- respecto a él, permitiendo obtener el compuesto **45** con un rendimiento aceptable (Esquema 2.35).



Esquema 2.35.

De los ejemplos comentados se extrae que la existencia de una posición preferente para la adición por parte del Pd depende en gran medida de la naturaleza del sustrato, siendo posible encontrar reacciones selectivas con diferentes agentes transmetalantes; lo que se podría atribuir a que la transmetalación es posterior a la adición del Pd en el enlace C–X.

Pirimidina.

Los sistemas de dihalopirimidinas no se han estudiado en profundidad en procesos de acoplamientos selectivos. No obstante, Solberg y Undheim¹²³ establecieron que para la reacción de Stille el orden de reactividad encontrado fue: 4– > 2– > 5–.

Los ejemplos de reacciones de Suzuki para este tipo de compuestos son escasos, pues la combinación de bases y disolventes hidroxílicos suelen producir sustituciones nucleofílicas en las posiciones más reactivas (4– y 2–).

Piridazina.

Sobre piridazinas simétricas 3,6–dihalogenadas es fácil obtener una elevada proporción de monoarilación, debido a la modificación electrónica generada por la inclusión del grupo arilo en el anillo de diazina. En el caso de 3,5–dihalopiridazinas existe selectividad hacia la posición 3–, la de menor densidad de carga.¹³³

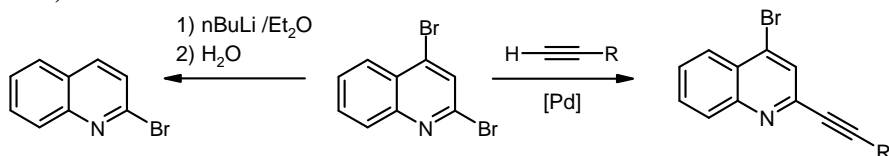
Quinolina e Isoquinolina.

En cualquier caso, sobre haloquinolinas y haloisoquinolinas, la inserción del Pd es preferente sobre el anillo heterocíclico, al ser el más deficiente electrónicamente.

En el caso de dihaloquinolinas el orden, decreciente, de reactividad para la adición oxidativa de Pd será: 2– > 4– > 3– y por último los halógenos en el anillo benzo–fusionado.

En un estudio realizado por Comins y col.¹³⁴ sobre la reactividad de la 2,4–dibromoquinolina se observa una preferencia por una posición u otra en función del organometal empleado,

similar a la encontrada con los análogos no fusionados (Esquema 2.36).



Esquema 2.36.

Sobre los derivados de dihaloisoquinolina se encuentra un comportamiento similar, transcurriendo preferentemente la sustitución en el anillo de azina. Para halógenos sobre el anillo heteroaromático el orden de reactividad encontrado es: 1- > 3- > 4-

Benzodiazinas

Normalmente los estudios sobre la selectividad hacen referencia a la preferencia en la sustitución sobre los halógenos del anillo heterocíclico.¹²³

4. Moléculas dendriméricas

4.1.– Introducción

Los dendrímeros son macromoléculas perfectamente regulares, monodispersas y altamente ramificadas; asemejándose a las ramas de un árbol, de ahí la procedencia de su nombre *dendros* (Árbol, en griego). La preparación de estas moléculas se lleva a cabo de forma repetitiva empleando monómeros con varios grupos funcionales y, al menos, con dos tipos de funcionalidades distintas; de tal forma que la incorporación de un nuevo monómero genera una nueva ramificación.

El primer ejemplo de una síntesis reiterativa de estructuras ramificadas y perfectamente controlada fue descrito en 1978 por Vögtle,¹³⁵ y pocos años después Denkewalter y col.^{136–138} patentaron la síntesis de dendrímeros de poli-(L)-lisina. El interés por los dendrímeros aumentó tras la síntesis de PAMAM^{139,140} y las moléculas tipo *arborol*¹⁴¹ desarrolladas por los grupos de Tomalia y Newkome respectivamente.

Los dendrímeros son moléculas de estructura peculiar, lo que les confiere unas características especiales. Suelen adoptar formas globulares cuya estructura hiper-ramificada da lugar a que la mayor cantidad de grupos funcionales se encuentren en la periferia (Figura 2.16).¹⁴²

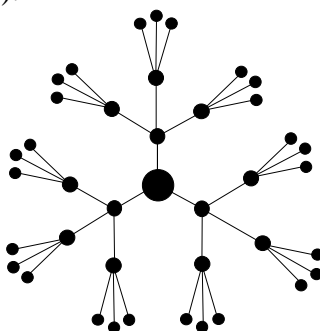


Figura 2.16.– Representación esquemática de un dendrímero

Como resultado de esta particular estructura, los dendrímeros presentan propiedades fisicoquímicas diferentes a las de los polímeros lineales. Algunas de las más relevantes son la

viscosidad^{143,144} (poco dependiente del tamaño de la molécula al adoptar estructuras globulares) y estabilidad térmica¹⁴⁵ respecto de sus análogos lineales, así como la posibilidad de encapsulación molecular.¹⁴⁶

Cuando se habla de dendrímeros se hace necesario introducir una nomenclatura específica que defina algunas de sus particularidades estructurales.

En la figura 2.17 se muestra la estructura general de un dendrímero, en ella se aprecian las diferentes regiones que lo componen, de dentro a fuera se observan: el núcleo (*core*), las ramas dendríméricas o *dendrones* y la periferia (*wedge*).

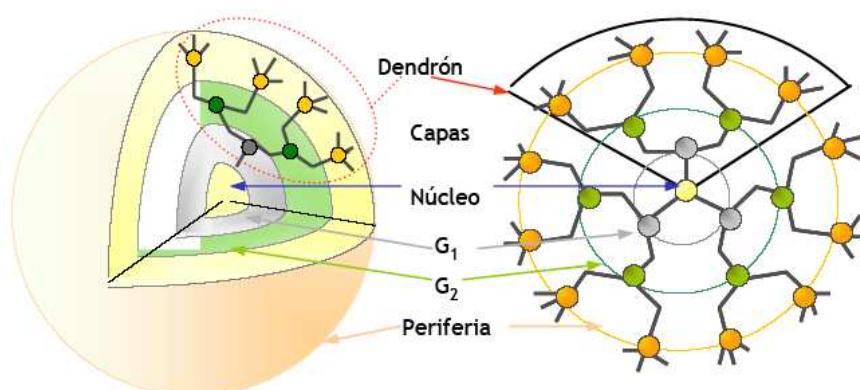


Figura 2.17.– Representación esquemática de un dendrímero¹⁴⁷

En cada una de las etapas de síntesis de un dendrímero se incorpora una nueva unidad de monómero provocando un aumento del tamaño molecular de forma controlada y uniforme a la vez que se genera una nueva ramificación. Se llama *generación* (G_n) a cada una de las etapas de incorporación del monómero.

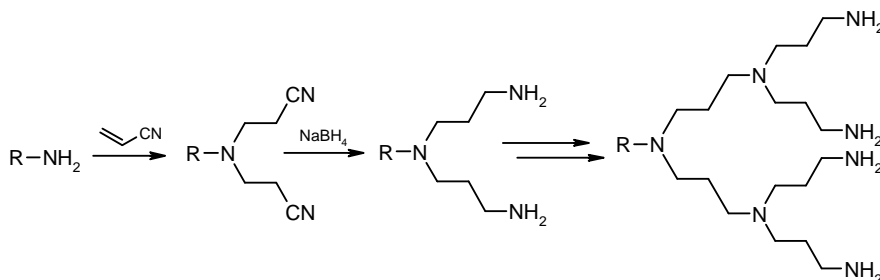
Para estas macromoléculas también es importante considerar el número de ramificaciones y la longitud de los monómeros que la componen, pues influyen considerablemente en la congestión de grupos funcionales en la periferia, pudiendo limitar su tamaño.

4.2.- Síntesis de dendrímeros

La preparación de estructuras dendriméricas se puede llevar a cabo empleando dos estrategias diferentes. La primera posibilidad, *síntesis divergente*, plantea la obtención de la molécula a partir de un núcleo central sobre el que se unen los monómeros de forma consecutiva y repetitiva. La segunda posibilidad supone sintetizar ramas dendriméricas que en última instancia se unan con el núcleo, en una *síntesis convergente*.

Método divergente:

Fue descrito por Vötgler y posteriormente utilizado de forma independiente en 1985 por los grupos de investigación de Tomalia¹³⁹ y Newkome.¹⁴¹ La estructura dendrimérica se construye etapa a etapa desde el interior. Como se muestra en el esquema 2.37, una repetición continua de reacciones de acoplamiento y activación permiten el crecimiento a capas de dentro hacia fuera de la estructura dendrimérica.



Esquema 2.37.- Síntesis divergente.

Uno de los principales problemas que plantea esta síntesis es la necesidad de conseguir transformaciones cuantitativas para eliminar la aparición de irregularidades en la estructura, sobre todo en los dendrímeros de mayor generación; lo que implica el uso de grandes cantidades de monómero.

Método convergente:

Esta nueva estrategia sintética se desarrolló en el grupo de Fréchet, en el año 1990.¹⁴⁸ En este caso se aborda la preparación de las ramas dendriméricas para posteriormente unir las sobre un único fragmento central (Figura 2.18)¹⁴⁵

Esta estrategia permite un mayor control y precisión en la síntesis del dendrímoro, minimizando la aparición de defectos estructurales.

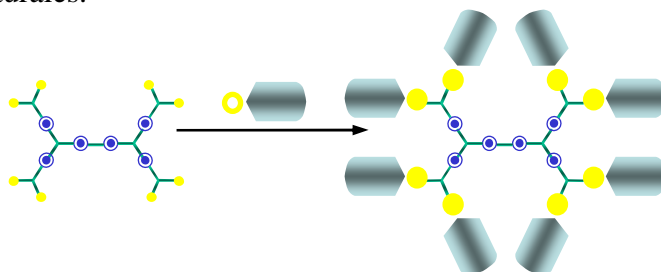


Figura 2.18.— Aproximación convergente en síntesis de dendrímoros

No obstante, cuando se emplean ramas dendriméricas de gran tamaño, aparecen problemas estéricos que impiden la entrada de múltiples dendrones sobre el núcleo.

Esta estrategia convergente permite realizar la síntesis de forma más rápida, pudiendo acceder a dendrímoros de diferentes generaciones empleando una única rama dendrímica, tal y como se refleja en la tabla 2.3.

Rama dendrímica (Generación)	Núcleo (Generación)	Dendrímoro resultante (Generación)
3	1	4
3	2	5
4	2	6
...

Tabla 2.3.

En las figuras 2.19 y 2.20 se representan, a modo de ejemplo, las estructuras de dos dendrímoros relevantes: el dendrímoro de poli-L-lisina y de PAMAM, preparados por Denkwalter y Tomalia respectivamente; en el último caso también se esquematiza su síntesis.

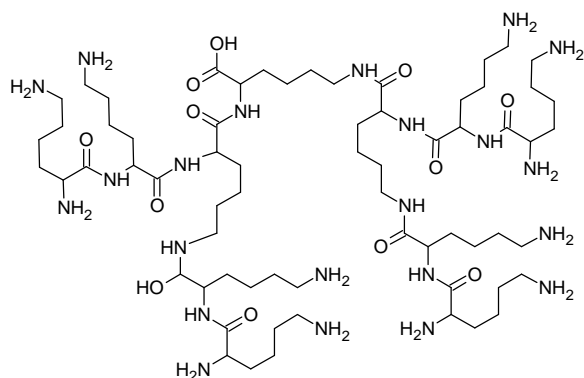


Figura 2.19.– Poli-L-Lisina.

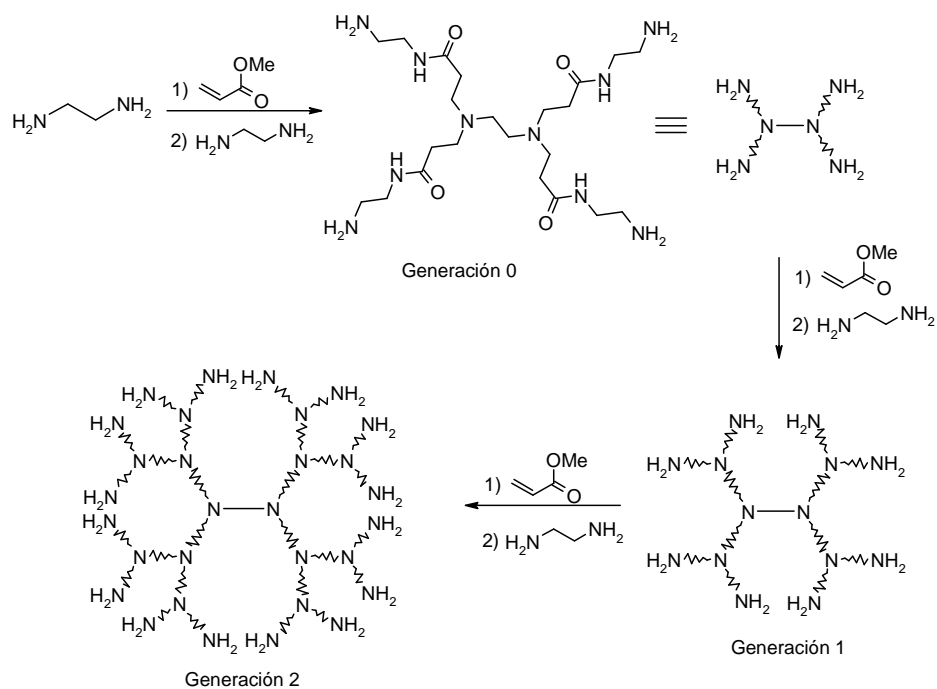


Figura 2.20.– Síntesis de PAMAM (Tomalia)

4.3.– Algunas aplicaciones de los dendrímeros.

Desde las primeras publicaciones relacionadas con este tipo de moléculas ramificadas, el interés de los grupos de investigación se ha desplazado desde su preparación y caracterización hacia el estudio y diseño de dendrímeros con aplicaciones concretas.

En los campos de interacciones huésped–receptor (*host–guest*), química médica y liberación de fármacos (*drug delivery*) o catálisis se encuentran algunas de las aplicaciones más relevantes de estos compuestos.¹⁴⁹

Caja Dendrítica: interacciones huésped–receptor.¹⁵⁰

El núcleo del dendrímero, al menos hasta cierto punto, se encuentra aislado del exterior por la presencia de las generaciones exteriores de monómeros. Además, y con el fin de minimizar las repulsiones estéricas en la periferia, las regiones interiores de la molécula se encuentran expandidas.

Esta disposición crea sistemas moleculares, con huecos en su interior, capaces de albergar o encapsular moléculas más pequeñas en las cavidades generadas entre las ramas dendriméricas.^{146,149,150} Este efecto se conoce como *caja dendrítica*.

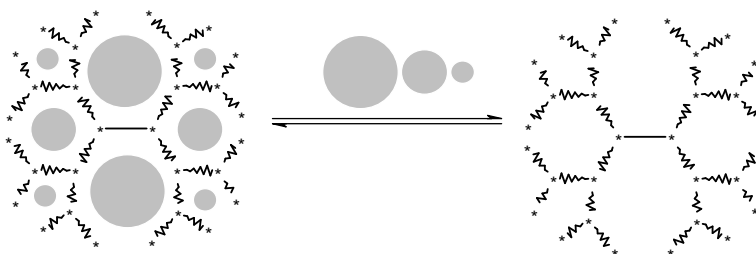


Figura 2.21.– Efecto de Caja dendrítica.

Catálisis con dendrímeros.^{149,151,152}

Los dendrímeros también tienen aplicaciones dentro del mundo de la catálisis. Cuando se preparan dendrímeros funcionalizados con catalizadores en su periferia, es posible llevar a cabo reacciones en fase homogénea, empleando estos compuestos como *esferas reactivas*. Aunque también se pueden situar los

catalizadores en el interior de la estructura dendrimérica y que la catálisis se produzca tras la incorporación del sustrato al interior del dendrímero; en este caso se habla de *dendrízimas*.

Uso en química médica.

La combinación de un número concreto y conocido de grupos funcionales, así como la elevada densidad de ellos que se encuentran en la periferia de los dendrímeros, les permite establecer una extraordinaria capacidad de unión con sustratos por efectos cooperativos.¹⁵³ Algunos ejemplos de esta interacción se pueden encontrar entre dendrímeros y carbohidratos o proteínas.¹⁵⁴

Los dendrímeros se han utilizado ampliamente en aplicaciones farmacéuticas para controlar la liberación de principios activos, localización de los fármacos en dianas terapéuticas y paso de barreras fisiológicas.¹⁵⁵ La mayoría de ejemplos se encuentran con PAMAM, aunque algunos dendrímeros como los poliaminoácidos,¹⁵⁶ y la poli-lisina (Figura 2.19) tienen gran importancia debido a su extraordinaria biocompatibilidad.¹⁵⁷

Dendrímeros conjugados: Uso en dispositivos fotónicos.¹⁵⁸

Tradicionalmente los compuestos semiconductores de naturaleza orgánica pueden catalogarse bien como moléculas pequeñas o como compuestos macromoleculares.

Las moléculas dendriméricas también han demostrado ser materiales adecuados para aplicaciones electrónicas, pues frente a sus análogos lineales, presentan la ventaja de que su cuidadoso diseño permite diseñar su comportamiento óptico gracias a su elevada pureza química.

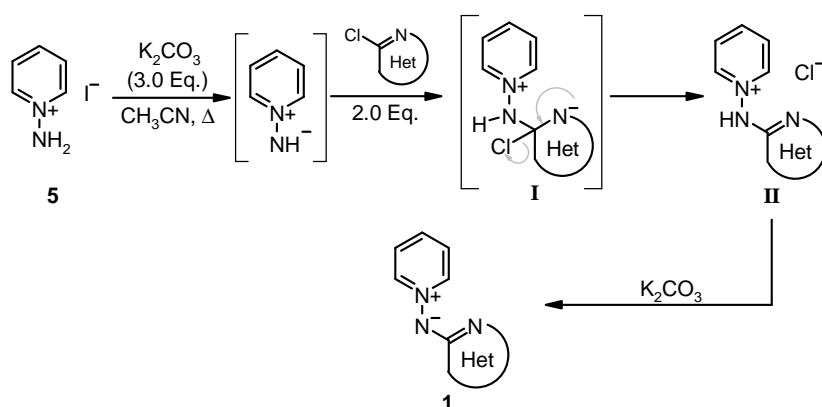
El uso de dendrímeros en dispositivos fotónicos presenta ventajas adicionales; por ejemplo la elevada solubilidad y la facilidad de procesamiento permiten preparar filmes amorfos, los cuales aplicados sobre electrodos sirven para construir OLEDs (*Organic Light Emitting Diodes*) o células solares, por ejemplo.

1. Preparación de las *N*-(heteroaril)aminidas de piridinio.

1.1.- Síntesis.

Como ya se ha indicado en los antecedentes de esta memoria un método adecuado para preparar las *N*-heteroarilaminidas de piridinio **1** en un solo paso consiste en hacer reaccionar el yoduro de *N*-aminopiridinio **5** con cloroheterociclos en presencia de carbonato de potasio y utilizando acetonitrilo como disolvente (Esquema 3.1).

Tiene lugar un proceso de sustitución nucleófila aromática, donde el haluro se desplaza por parte del iluro intermedio resultante de la desprotonación del yoduro de *N*-aminopiridinio.



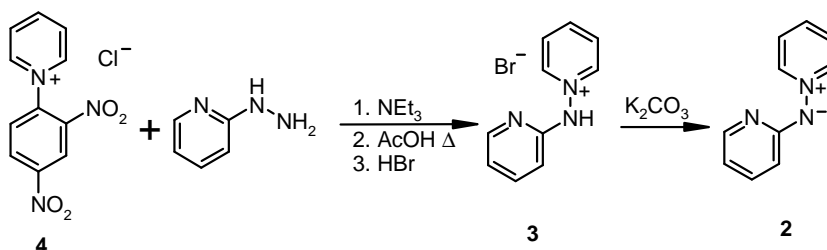
Esquema 3.1

El empleo de un exceso de base permite acceder directamente a la heteroarilaminida de piridinio **1** sin necesidad de aislar la sal **II**, resultante del proceso de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (Esquema 3.1).

Los procesos de S_{N} aromática en haloheterociclos transcurren más fácilmente sobre sistemas altamente electrón-deficientes y en los que la carga negativa del intermedio resultante de la adición del nucleófilo se pueda estabilizar, tal es el caso de por ejemplo, las α -clorodiazinas. Pero también se ven favorecidos estos procesos sobre los benzo- derivados de piridina, donde la incorporación del nucleófilo no supone la pérdida de total de aromaticidad del complejo de Meisenheimer **I** (Esquema 3.1). Con

este método se han podido preparar las aminidas de piridinio **7**, **46** y **47** con los resultados que se muestran en la tabla 3.1.

Aunque existen diversas reacciones de S_N aromáticas descritas sobre la 2-cloropiridina la aplicación de este método no ha resultado adecuado en la preparación de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2**. Este compuesto, sin embargo, se ha podido obtener a partir del bromhidrato de *N*-(piridin-2-il)aminopiridinio **3**.^{21,14} Esta sal se prepara por tratamiento del cloruro de 2,4-dinitrofenilpiridinio (Sal de Zincke) **4** con la 2-piridilhidrazina según el método descrito por Beyer²¹ a través de un proceso ANRORC como ya se indicó en los antecedentes (Esquema 3.2).



Esquema 3.2.— Síntesis de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio (**2**)

Aunque este método es considerablemente más largo que el utilizado en los otros tres casos, se logra obtener la aminida de piridinio **2** con un buen rendimiento global. El hecho de que la sal de Zincke se pueda preparar con facilidad y elevado rendimiento, así como la disponibilidad comercial de la 2-piridilhidrazina que contribuyen a la preparación de la aminida de piridinio **2** se pueda realizar en grandes cantidades (hasta 25 g). Este aspecto es de gran interés práctico pues como se verá a lo largo de la memoria es un producto de partida muy utilizado.

En la tabla 3.1 se reflejan las diferentes aminidas de piridinio sintetizadas empleando ambas metodologías, así como el tiempo empleado en cada caso.

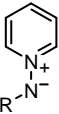


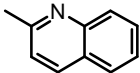
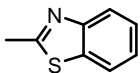
	Compuesto	R	Tiempo (h)	Rdto (%)
	2		—	65 ^{14 a}
	7		4 ²³	72
	46		8 ²³	57
	47		12 ²³	90

Tabla 3.1.— Síntesis de las heteroarilaminidas de piridinio. ^(a) Rendimiento global desde **4**.

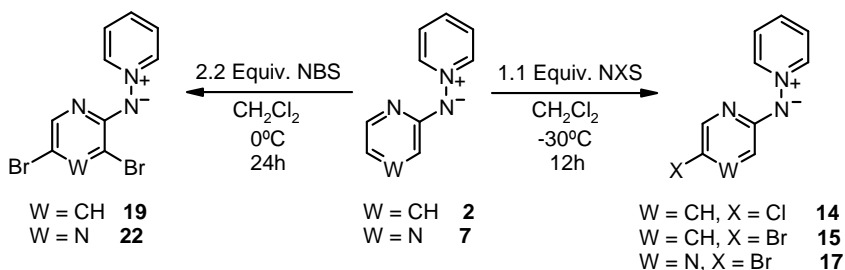
1.2.- Halogenación de las *N*-(azin-2-il)aminidas de piridinio.

Como se ha discutido previamente, las *N*-(azin-2-il)aminidas de piridinio se pueden mono- y dihalogenar en el anillo estabilizador de la aminida.

A partir de las *N*-(piridin-2-il) y *N*-(pirazin-2-il)aminidas de piridinio **2** y **7** se prepararon regioselectivamente las monohaloaminidas de piridinio **14**, **15** y **17** por reacción con la correspondiente *N*-halosuccinimida disuelta en diclorometano.

Para minimizar el proceso de dihalogenación se utilizan cantidades prácticamente equimoleculares de aminida de piridinio y agente halogenante, el cual se adiciona lenta y controladamente a fin de que la temperatura no supere los -30°C (Esquema 3.3).

Para la obtención de las *N*-(3,5-dibromoazin-2-il)aminidas de piridinio **19** y **22** se emplea la misma metodología de halogenación, utilizando 2.2 equivalentes de NBS y realizando la adición sobre una disolución de la correspondiente azinilaminida de piridinio **2** ó **7** en diclorometano a 0°C (Esquema 3.3).



Esquema 3.3

En la tabla 3.2 se observan los rendimientos obtenidos en estos procesos de halogenación sobre las *N*-(azin-2-il)aminidas de piridinio.

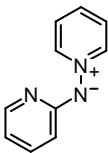
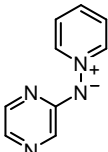
Aminida	NXS	Equiv.	Sustitución	Compuesto	Rdto. (%)
 2	NCS	1.1	5'–	14	78
	NBS	1.1	5'–	15	71
	NBS	2.2	3',5'–	19	73
 7	NBS	1.1	5'–	17	70
	NBS	2.2	3',5'–	22	62

Tabla 3.2.– Halogenación sobre las *N*–(azin–2–il)aminidas de piridinio.

Estos resultados parecen poner de manifiesto una reactividad similar en las aminidas de piridinio **2** y **7** frente a las *N*–halosuccinimidas. Las reacciones de halogenación son más rápidas sobre la *N*–(piridin–2–il)aminida de piridinio **2** (12 h) que sobre la *N*–(pirazin–2–il)aminida de piridinio **7** (24 h). Este hecho se puede atribuir a la menor densidad de carga del anillo de diazina, en comparación con el de piridina, haciendo más favorable la incorporación del electrófilo en la aminida de piridinio **2**. Del mismo modo se podría justificar el menor rendimiento obtenido en la síntesis de la aminida de piridinio dibromada **22** en comparación con **19**.

1.3.- Datos espectroscópicos de RMN de las *N*-(heteroaril)aminidas de piridinio y sus derivados halogenados

Los espectros de ^1H -RMN, realizados en CD_3OD , permiten establecer claramente la estructura de las aminidas de piridinio obtenidas. En la figura 3.1 se detalla la numeración utilizada sobre las aminidas de piridinio sin sustituir **2**, **7**, **46**, y **47**.

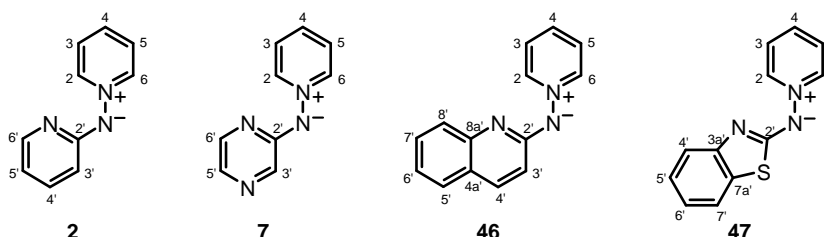


Figura 3.1

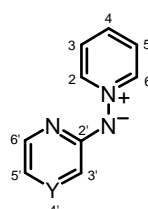
Como norma general, los protones que aparecen a campo más bajo en todos estos compuestos son los correspondientes al anillo de piridinio. No se observan variaciones apreciables ni para el desplazamiento químico ni para los valores de las constantes de acoplamiento entre estos protones en función del tipo de heterociclo unido al nitrógeno exocíclico.

Los cinco protones correspondientes al sistema de piridinio dan lugar a tres señales bien diferenciadas. Los protones H_2 y H_6 son los más desapantallados, localizándose entre 9.0 y 8.7 ppm y apareciendo como un doblete de dobletes con un acoplamiento con los protones H_3 y H_5 del orden de 7.0 Hz y con el protón H_4 en torno a los 1.3 Hz. La señal de los protones H_3 y H_5 es la más apantallada en el anillo cuaternizado y aparece, $\delta = 8.0$ –7.8 ppm, como un doblete de dobletes de baja resolución en el que se observa el acoplamiento con H_2 y H_6 ($^3J \sim 7.0$ Hz) y con H_4 ($^3J \sim 7.9$ Hz). La señal correspondiente a H_4 aparece en general bien resuelta a $\delta \approx 8.2$ ppm como un triplete de triplete con $^3J \sim 7.0$ Hz y $^4J \sim 1.3$ Hz.

En la aminida de piridinio **2**, de los diferentes protones del anillo piridínico, el protón $H_{6'}$ es el que aparece más desapantallado mientras que los protones $H_{3'}$ y $H_{5'}$ se encuentran mucho más apantallados ($\delta \sim 6.4$ ppm) por el efecto de nitrógeno exocíclico. Un

comportamiento similar se observa en la aminida de piridinio **7**, estabilizada por el anillo de pirazina, aunque en este caso las diferencias de desplazamiento químico entre los tres hidrógenos del anillo de azina son menores al encontrarse, todos ellos, en α a un N de tipo azínico.

No se aprecian diferencias significativas entre los desplazamientos químicos de los protones del anillo de azina de las aminidas halogenadas respecto a las aminidas sin sustituir **2** y **7**. (Tabla 3.3) Únicamente el protón $H4'$ de la aminida de piridinio dibromada **19** presenta un desapantallamiento más acusado (~ 0.3 ppm) respecto a su precursor **2** al encontrarse flanqueado por dos átomos de bromo.



Sustitución		Prod.	Y	δ_H (ppm)			
3'—	5'—			$H3'$	$H4'$	$H5'$	$H6'$
H	H	2	CH	6.50	7.36	6.37	7.64
H	Cl	14	CH	6.45	7.29	—	7.56
H	Br	15	CH	6.40	7.38	—	7.64
Br	Br	19	CH	—	7.63	—	7.74
H	H	7	N	7.61	—	7.45	7.86
H	Br	17	N	7.66	—	—	7.66
Br	Br	22	N	—	—	—	7.65

Tabla 3.3.— Variación de los valores de δ_H en las diferentes aminidas de piridinio halogenadas.

En la *N*-(quinolin-2-il)aminida de piridinio **46** los protones $H3'$ y $H4'$ aparecen claramente diferenciados, como dobletes ($^3J = 9.2$ Hz), siendo $H3'$ el que resuena a campo más alto, 6.74 ppm y $H4'$ el que aparece más desapantallado, 7.79 ppm. Los cuatro protones del anillo carbocíclico resuenan entre 7.53 y 7.10 ppm y aparecen con la multiplicidad típica de los sistemas quinolínicos.

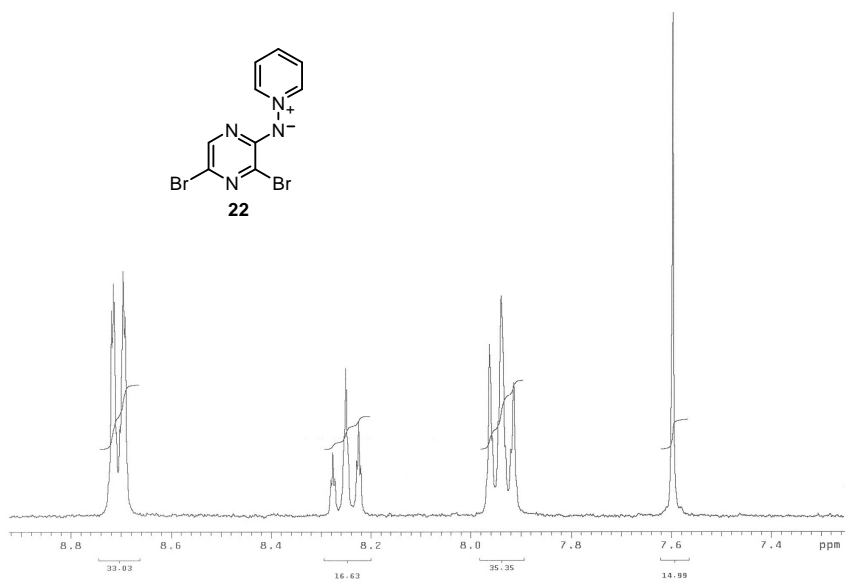
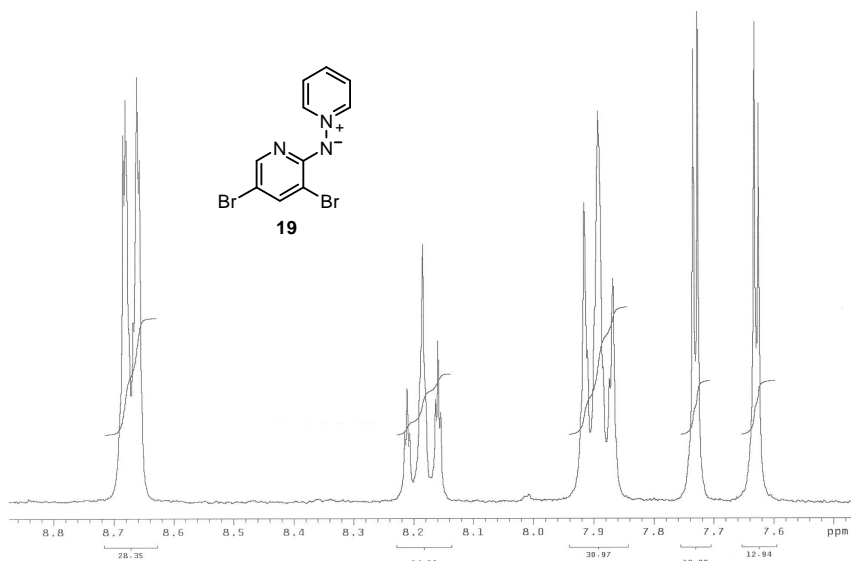
Los cuatro protones del anillo de benzotiazol en el compuesto **47** se observan claramente diferenciados y bien resueltos entre 7.5 y 7.0 ppm. El protón $H7'$ es el más desapantallado (7.52 ppm) y aparece como un doblete de dobletes. Con igual multiplicidad y 0.3 ppm más apantallado se localiza $H4'$. El protón a campo más alto es $H6'$, cuya señal se observa a 6.97 ppm como un multiplete de ocho señales (ddd); algo más desapantallado, a 7.17 ppm y con igual multiplicidad, se encuentra $H5'$.

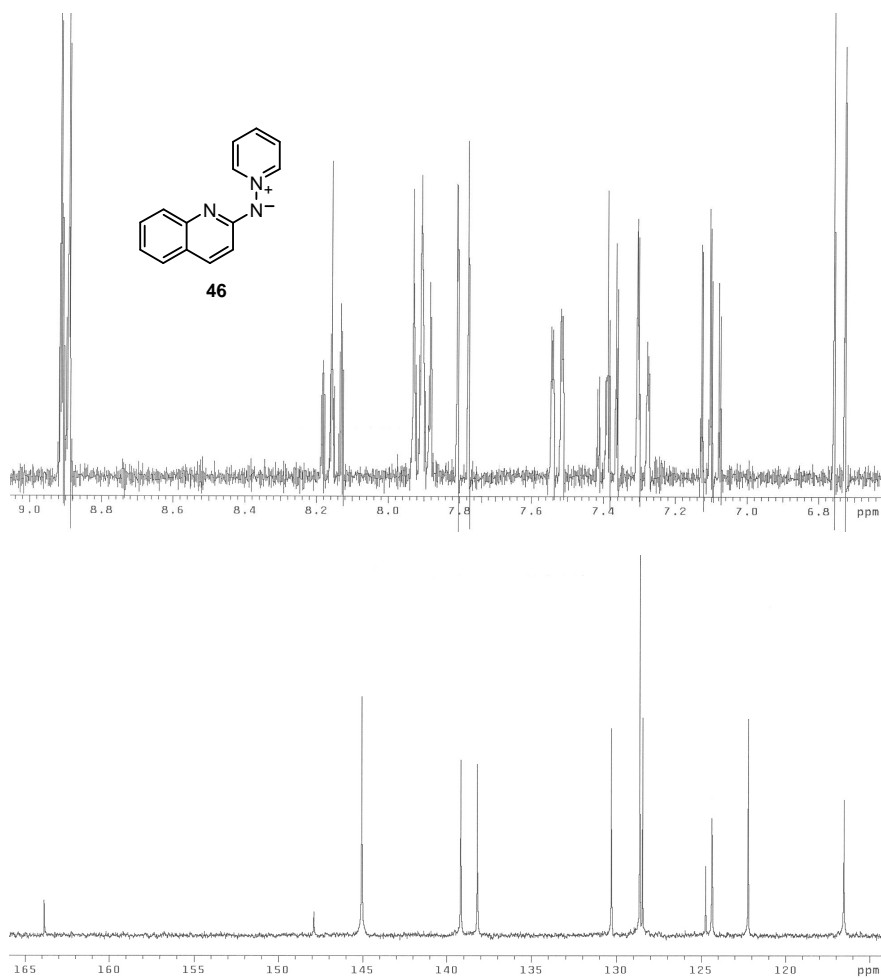
En los espectros de ^{13}C -RMN de las *N*-(heteroar-2-il)aminidas de piridinio registrados en CD_3OD , los cinco carbonos del anillo de piridinio dan lugar a tres señales, bien diferenciadas, siendo la más desapantallada, $\delta \sim 146\text{--}144$ ppm, la de los carbonos *C2* y *C6* contiguos al nitrógeno cuaternizado y la más apantallada, $\delta \sim 129$ ppm, la de los carbonos *C3* y *C5*. El *C4*, tal y como corresponde a este tipo de carbonos en sistemas piridínicos, aparece también bastante desapantallado con un $\delta \sim 141\text{--}138$ ppm.

En todas estas aminidas de piridinio, la señal que aparece en sus espectros de ^{13}C -RMN a campo más bajo corresponde al carbono cuaternario *C2'* unido al nitrógeno exocíclico. En las aminidas **2**, **7**, **14**, **15**, **17**, **19**, **22**, y **46**, estabilizadas por anillos de piridina, pirazina y quinolina, *C2'* resuena a $\delta \sim 166\text{--}161$ ppm; mientras que para la aminida **47**, estabilizada por un agrupamiento benzotiazólico, este carbono, situado entre tres heteroátomos, aparece aún más desapantallado ($\delta = 177$ ppm).

Por lo que respecta al resto de los carbonos en las piridinil- y pirazinilaminidas de piridinio indicar que es *C6'*, contiguo al N de tipo azínico, el que aparece más desapantallado: $\delta \approx 148\text{--}146$ ppm para las piridinilaminidas de piridinio **2**, **14**, **15** y **19**; y $\delta \approx 142\text{--}140$ ppm para los derivados de pirazina **7**, **17** y **22**. Los carbonos *C3'* y *C5'* son los que, tanto en piridinil- como en pirazinilaminidas de piridinio, aparecen a campo más alto. En todas las aminidas de piridinio bromadas se observa un efecto apantallante del átomo de Br sobre el carbono al que se une.

1.4.- Espectros de RMN representativos de algunas N-(Heteroar-2-il)aminidas de piridinio.



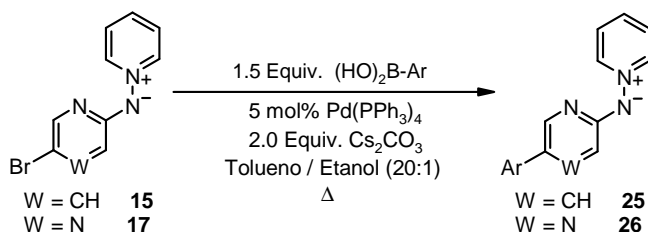


2. Reacciones de acoplamiento de Suzuki sobre las *N*-(haloazin-2-il) aminidas de piridinio.

La reacción de Suzuki–Miyaura ofrece una gran versatilidad para la síntesis de biarilos a partir de sustratos halogenados. Por tanto la derivatización de las *N*-(haloazin-2-il)aminidas de piridinio se podría abordar empleando esta metodología de arilación mediada por Pd.

2.1.– Reacciones de Suzuki sobre haloaminidas de piridinio.

Estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación han puesto de manifiesto que es posible llevar a cabo reacciones de acoplamiento de Suzuki sobre las *N*-(5-bromoazin-2-il)aminidas de piridinio **15** y **17**⁵⁵ (Esquema 3.3). Estas reacciones de arilación han conducido, con buenos rendimientos, a una serie de monoarilaminidas de piridinio (**25** y **26**) empleando Cs₂CO₃ como base, Pd(PPh₃)₄ como catalizador y una mezcla de tolueno y etanol (20:1) como disolvente. En el esquema 3.4 se muestran las condiciones de reacción así como las proporciones de reactivos empleadas.

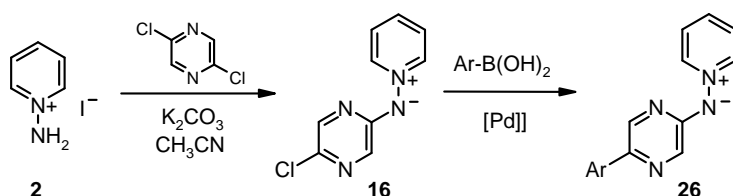


Esquema 3.4.– Reacción de Suzuki sobre haloazinilaminidas de piridinio.

Con estos antecedentes nos planteamos el estudio de la reacción de Suzuki sobre *N*-heteroarilaminidas de piridinio cloradas, proceso no ensayado hasta el momento y que podría ser de gran utilidad. Pues el uso de esta estrategia permitiría acceder a las aminidas de piridinio **26** de una forma rápida y eficaz.

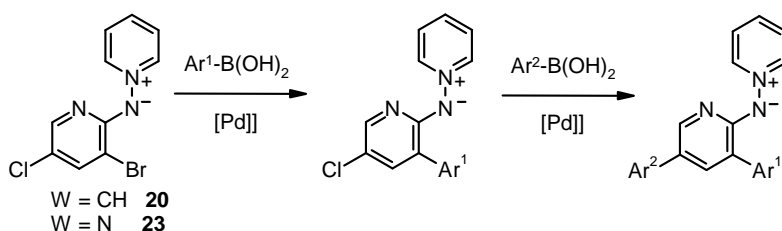
En este supuesto la preparación de la *N*-(5-cloropirazin-2-il)aminida de piridinio intermedia se podría llevar a cabo en una sola etapa (Esquema 3.5) evitando así posteriores purificaciones.

Además esta metodología se podría extrapolar a otras aminidas de piridinio cloradas, también accesibles en un único paso.²³



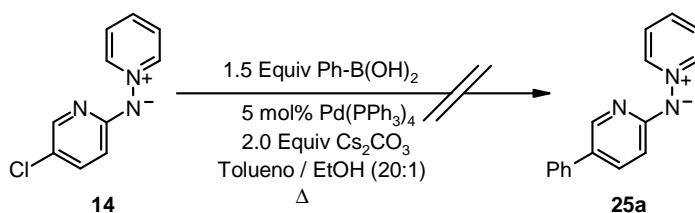
Esquema 3.5

De esta forma se conseguiría la funcionalización de los derivados clorados para realizar reacciones de acoplamiento quimioselectivas y consecutivas sobre la *N*-(5-bromo-3-cloroazin-2-il)aminidas de piridinio **20** ó **22** (Esquema 3.6).



Esquema 3.6

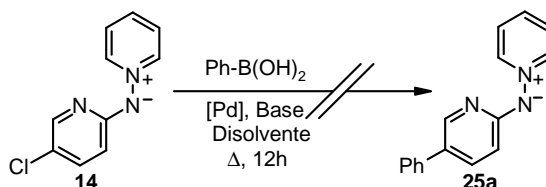
El primer ensayo de la reacción de Suzuki sobre la *N*-(5-cloropiridin-2-il)aminida de piridinio **14** se llevó a cabo en las condiciones optimizadas para el acoplamiento con *N*-(5-bromoazin-2-il)aminidas de piridinio **15** y **27**,⁵⁵ pero no proporcionó el producto de acoplamiento deseado (Esquema 3.7).



Esquema 3.7

Se realizaron modificaciones sobre las condiciones de la reacción que pudiesen resultar adecuadas para el acoplamiento sobre la cloropiridinilaminida de piridinio **14**. Para ello, se

realizaron variaciones en la proporción de ácido borónico así como en el catalizador de paladio y la base utilizados. También se ensayaron fosfinas voluminosas y ricas en electrones que facilitasen la etapa de eliminación reductora para favorecer la reacción. Los ensayos realizados se encuentran resumidos en la tabla 3.4.



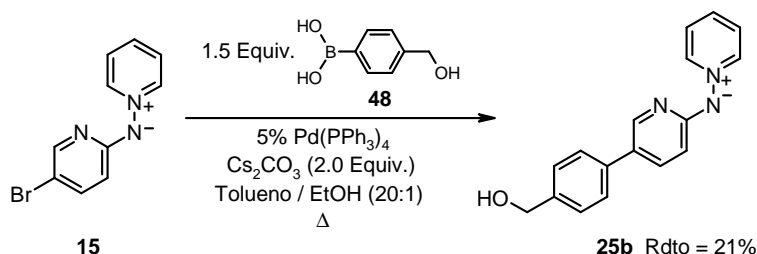
Ác.Borónico Equiv.	Disolvente Temp.	Base Equiv.	Catalizador % mol	Fosfina % mol
2.0	PhMe/EtOH 10:1 Δ	Cs ₂ CO ₃ 2.0	[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂] 10	PPh ₃ 10
2.0.	PhMe/THF 2:1 Δ	K ₂ CO ₃ 4.0	Pd(OAc) ₂ 10	<i>t</i> Bu ₂ P–bifenilo 10
2.0	DMF 80°C	^t BuOH 4.0	Pd(PPh ₃) ₄ 10	—
3.0	Dioxano Δ	Cs ₂ CO ₃ 5.0	Pd(PPh ₃) ₄ 10	—
3.0	DMF 80°C	K ₃ PO ₄ 3.0	PdCl ₂ 5	BINAP 5

Tabla 3.4.– Condiciones ensayadas para el acoplamiento sobre **14**.

El resultado común a todos estos ensayos era la recuperación de la aminida de piridinio de partida **14** como producto mayoritario junto con algo del producto de deshalogenación **2**; lo que indica que la reacción de acoplamiento no tiene lugar, aunque parece que el paladio se inserta, con dificultad, en el enlace C–Cl. Ante la ausencia de indicios de formación de la *N*–(5–fenilpiridin–2–il)aminida de piridinio deseada se decidió abandonar este estudio.

Para alcanzar otro de los objetivos planteados en esta Tesis Doctoral, la preparación de poliheteroarilaminas ramificadas, se ha utilizado la reacción de Suzuki sobre un sustrato que resultaría adecuado para este propósito: la *N*–[5–(4–hidroximetilfenil)piridin–2–il]aminida de piridinio **25b**, que presenta un resto hidroximetilo, convertible el análogo bromometilado capaz de actuar como agente alquilante frente a otras aminidas de piridinio.

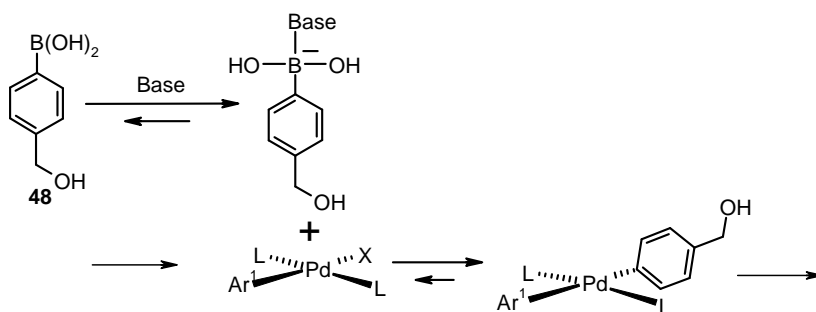
El ensayo de la reacción de arilación de la aminida de piridinio **15** con el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico **48** en las condiciones previamente optimizadas⁵⁵ condujo a la aminida de piridinio **25b** con bajo rendimiento, observándose una escasa solubilidad del ácido borónico **48** en la mezcla tolueno-etanol (20:1) (Esquema 3.8).



Esquema 3.8

Por ello, se realizaron ensayos aumentando gradualmente la polaridad en el medio de reacción, encaminados a aumentar la solubilidad del ácido borónico y poder así mejorar los rendimientos en la preparación de la aminida de piridinio arilada **25b**. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.5, donde se observa que un aumento de la proporción de etanol mejora sustancialmente el rendimiento; hasta un 68% en el caso de la mezcla tolueno-etanol (5:1), en la cual el ácido borónico es totalmente soluble.

Adicionalmente, se pensó en utilizar grandes cantidades de base que aumentarían la cantidad del ácido borónico activado en la mezcla de reacción y como consecuencia se aceleraría la etapa de transmetalación (Esquema 3.9). En reacciones de aminación mediadas por Pd, donde el nucleófilo es muy poco reactivo, es habitual utilizar una cantidad elevada de base para conseguir el desplazamiento del halógeno en el complejo de adición oxidativa.^{159,160}

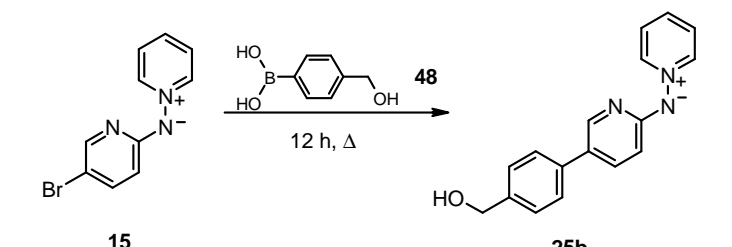


Esquema 3.9

Con estas consideraciones se llevaron a cabo diferentes ensayos para la optimización del proceso de acoplamiento sobre la aminida de piridinio **15**. En ellos se substituyó el Cs₂CO₃ por K₂CO₃, menos básico pero más económico y también se aumentaron las cantidades de ácido borónico y de base, así como la polaridad del disolvente.

Cuando se emplearon 3.0 equivalentes del ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico, 20 equivalentes de K₂CO₃ y una mezcla tolueno-etanol (4:1) se pudo aislar la aminida de piridinio **25b** en un 74% (Tabla 3.5), pero debido a la gran cantidad de sólidos presentes en el medio de reacción no se pudo recuperar la totalidad del producto formado.

Por ello se procedió a disminuir las cantidades de ácido borónico y base, pero manteniendo la misma proporción entre ellos así como la polaridad del disolvente. El resultado fue enormemente satisfactorio cuando se emplearon 1.5 equivalentes de ácido borónico y 10.0 equivalentes de K₂CO₃ y se desgasificó⁴⁷ la mezcla de reacción (Tabla 3.5); aislándose un 91% de la *N*-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **25b**.



Ác. borónico Equiv.	Base Equiv.	Disolvente ^a	Rdto. %
		20:1	21
2.0	Cs ₂ CO ₃ 2.0	10:1	33
		5:1	68
3.0	K ₂ CO ₃ 20.0	4:1	74
1.5	K ₂ CO ₃ 10.0	4:1 ^b	91

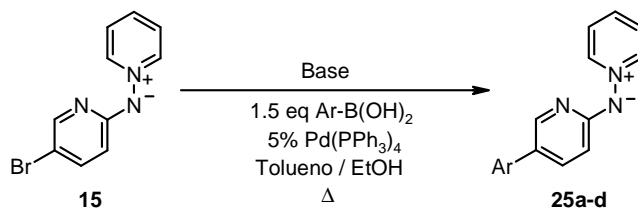
Tabla 3.5.—^(a) Mezcla tolueno-etanol. ^(b) Desgasificado.

En vista de los buenos resultados obtenidos en el acoplamiento de la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio **15** con el ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico **48** en estas nuevas condiciones se decidió estudiar cual sería el resultado de su aplicación a la síntesis de otras aminidas de piridinio previamente obtenidas. Los resultados se recogen en la tabla 3.6.

En todos los casos estudiados la aplicación de las nuevas condiciones de reacción mejoró sustancialmente el proceso de acoplamiento. Los rendimientos obtenidos han sido mejores y en algunos casos, como en la preparación de las aminidas de piridinio **25b** y **25d**, se han incrementado de forma notable. También se observa, en la preparación de **25d**, una drástica disminución del tiempo de reacción; este efecto es también muy acusado en **25c**, donde la arilación se completa en un tercio del tiempo requerido al usar las condiciones previas.^{55,161}

Las condiciones más adecuadas para la arilación de la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio **15**^{55,161,162} con ácidos borónicos se encuentran utilizando una mezcla de Tolueno/EtOH

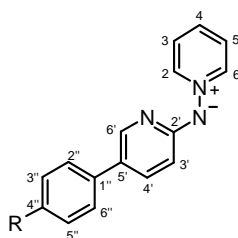
4:1 como disolvente, 10.0 equivalentes de K_2CO_3 , un exceso de ácido borónico (1.5 equivalentes) y realizando un desgasificado con ciclos de vacío-argón a fin de eliminar lo más posible la presencia de oxígeno de la reacción. Tales condiciones son las que se emplearán como condiciones de referencia en este trabajo



Ar	Producto	Condiciones ^a	Tiempo (h)	Rdto. (%)
	25a	A	8	90
		B	8	95
	25b	A	12	25
		B	12	92
	25c	A	24	85
		B	8	89
	25d	A	72	64
		B	4	95

Tabla 3.6.— ^(a) A: 2.0 equivalentes de Cs_2CO_3 , Tolueno/Etanol 20:1;
B: 10.0 equivalentes de K_2CO_3 , Tolueno/Etanol 4:1.

2.2.- Datos espectroscópicos de RMN de las *N*-(5-arilpiridin-2-il)aminidas de piridinio.



25

Figura 3.2.- Numeración empleada para las *N*-(5-arilpiridin-2-il)aminidas de piridinio **25**.

Los parámetros magnéticos de los protones correspondientes al anillo cuaternizado de estos compuestos son análogos a los encontrados para la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio de partida **15**. Los protones *H2* y *H6* son los más desapantallados de este fragmento de la molécula y resuenan a $\delta \sim 8.8$ ppm como un doblete de dobletes, por acoplamiento con los hidrógenos *H3*(5) y *H4* (3J *H2*(6)–*H3*(5) ~ 6.9 Hz y 4J *H2*(6)–*H4* ~ 1.3 Hz). El protón *H4* aparece a campo más alto $\delta \sim 8.05$ ppm como un triplete de tripletes por acoplamiento a tres enlaces con *H3* y *H5* (3J *H4*–*H3*(5) ~ 7.8 Hz) y a cuatro enlaces con *H2* y *H6*. Los protones *H3* y *H5* son los más apantallados de este anillo y se observan a $\delta \sim 7.8$ ppm como un doblete de dobletes.

Los tres protones del anillo de piridina aparecen más desapantallados que en la bromoaminida precursora **15**, como dobletes de dobletes y bien diferenciados. El protón *H6'* es el que resuena a campo más bajo, $\delta \sim 8.0$ ppm (4J *H6'*–*H4'* ~ 2.5 Hz y 5J *H6'*–*H3'* < 1 Hz); a campo más alto, $\delta \sim 7.7$ ppm lo hace *H4'* (3J *H4'*–*H3'* ~ 8.9 Hz y 4J *H6'*–*H4'* ~ 2.5 Hz) y por último, apantallada por el sustituyente exocíclico en *orto*–, se encuentra la señal correspondiente a *H3'*, $\delta \sim 6.6$ ppm.

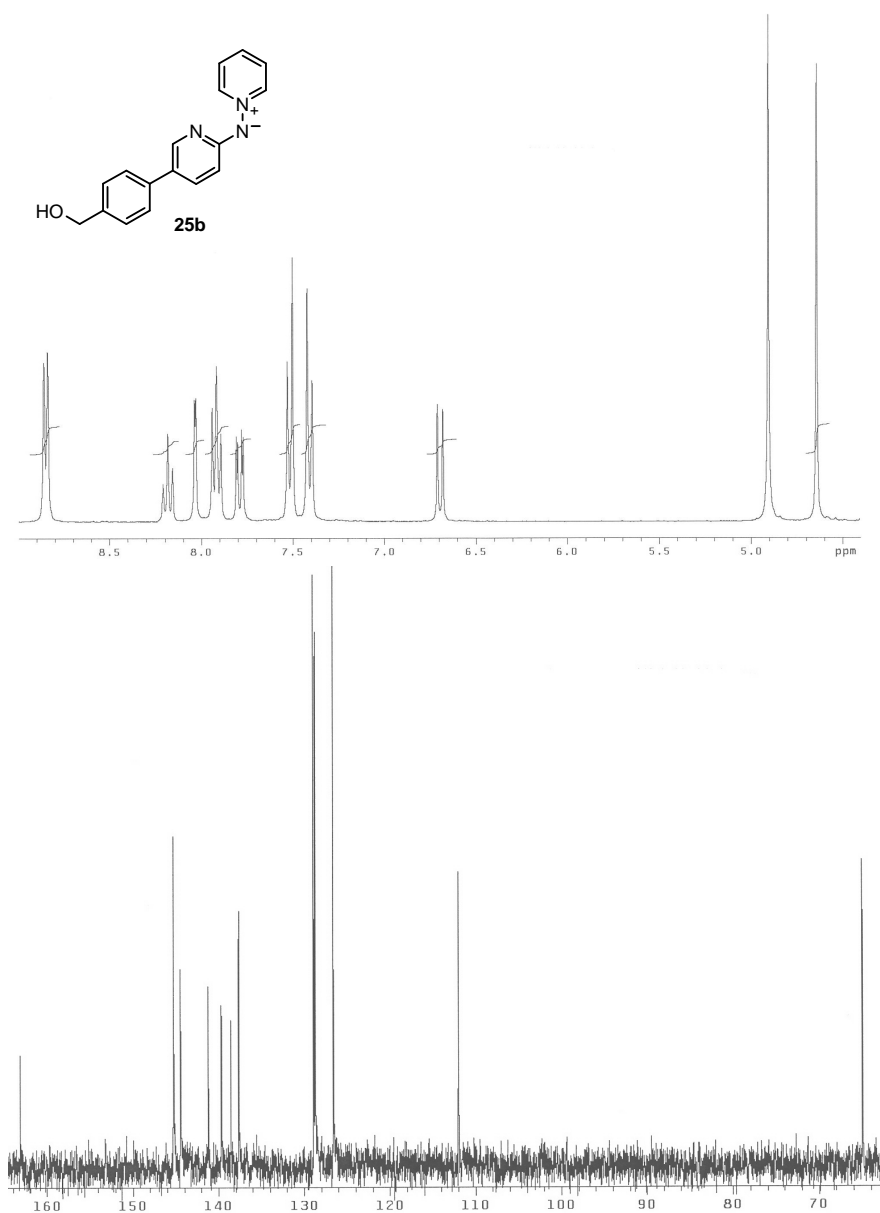
Las señales de los protones de los anillos bencénicos se encuentran entre 7.5 y 7.3 ppm con la multiplicidad esperada para cada al tipo de sustituyente.

En cuanto a los espectros de ^{13}C -RMN, los carbonos del anillo de piridinio dan lugar a tres señales claramente diferenciadas; como es habitual en este tipo de sistemas. La señal correspondiente a los carbonos $\text{C}2$ y $\text{C}6$ es la que aparece a campo más bajo, $\delta \sim 145$ ppm; los carbonos $\text{C}3$ y $\text{C}5$ se encuentran bastante más apantallados a $\delta = 128.5$ ppm y el carbono $\text{C}4$ ocupa una posición intermedia, $\delta \sim 138$ ppm.

El carbono cuaternario $\text{C}2'$ es el que aparece a campo más bajo, $\delta \sim 165$ ppm, en estas aminidas. Los otros dos carbonos más desapantallados del anillo de piridina son los que ocupan las posiciones α y γ respecto al N piridínico: $\text{C}6'$ aparece a $\delta \sim 145$ ppm mientras que $\text{C}4'$ lo hace a $\delta \sim 137$ ppm. Los carbonos $\text{C}5'$ y $\text{C}3'$ son los más apantallados del anillo piridínico siendo $\text{C}3'$, con el sustituyente exocíclico en *orto*-, el que resuena a campo más alto, $\delta \sim 112$ ppm mientras que el carbono cuaternario $\text{C}5'$ aparece a $\delta \sim 125$ ppm.

El resto de las señales que aparecen en los espectros ^{13}C -RMN de estas aminidas de piridinio corresponden al agrupamiento carbonado situado sobre el anillo de piridina y su número y posición concuerdan en cada caso con las características de dicho sustituyente.

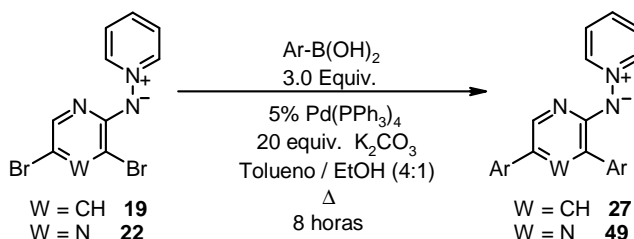
2.3.- Espectros de RMN representativos de la *N*-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio.



2.4.- Reacciones de doble acoplamiento.¹⁶²

Los buenos resultados obtenidos para la arilación de la aminida de piridinio **15** utilizando un exceso de carbonato potásico, nos animaron a evaluar el comportamiento de las *N*-(3,5-dibromoazin-2-il)aminidas de piridinio **19** y **22** utilizando estas condiciones para el acoplamiento.

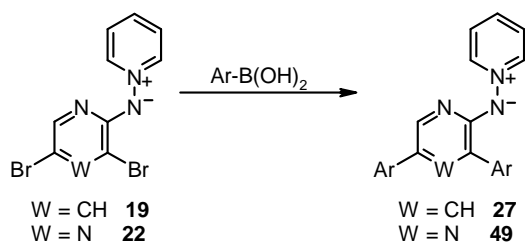
Debido a que en estos ejemplos existen dos átomos de bromo reactivos, se doblaron las cantidades tanto de base como de ácido borónico; lo que obligó también a un ligero aumento del volumen del disolvente a fin de mantener una solubilidad adecuada de los productos en el medio de reacción. De esta forma se pudieron obtener las *N*-(3,5-diarilpiridín-2-il)aminidas de piridinio **27** y las *N*-(3,5-diarilpirazin-2-il)aminidas de piridinio **49** con buenos rendimientos (Esquema 3.10).



Esquema 3.10

En la tabla 3.7 se muestran los resultados obtenidos en la doble reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki sobre las dibromoazinilaminidas de piridinio, empleando una mezcla tolueno-etanol (4:1), 20.0 equivalentes de base, 3.0 equivalentes del ácido borónico y desgasificando la mezcla de disolventes (Esquema 3.10).

Los rendimientos obtenidos para la diarilación de las aminidas varían de buenos a excelentes. No obstante, si se comparan los resultados obtenidos con las dos aminidas de piridinio los mejores rendimientos se obtienen en la reacción sobre el compuesto **22**, estabilizado por el anillo de pirazina; esto podría indicar que la menor densidad de carga sobre el anillo de diazina favorece la etapa de adición oxidativa y por tanto el ciclo catalítico completo.



Aminida de piridinio	Ar	Producto	Rdto. (%)
 19		27a	81
		27b	86
		27c	70
		27d	78
 22		49a	90
		49b	98
		49c	89
		49d	89

Tabla 3.7.– Preparación de las aminidas de piridinio disustituidas **27** y **49**.

2.5.– Datos espectroscópicos de RMN de las *N*-(azin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas.

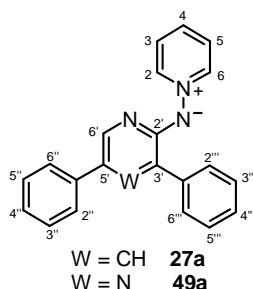


Figura 3.3.– Numeración de los sistemas aromáticos en las aminidas de piridinio **27** y **49**.

El comportamiento de los cinco protones del anillo de piridinio en las aminidas de piridinio **27** y **49** es análogo al encontrado en otros compuestos similares: $H2(6)$ resuenan a $\delta \sim 8.9\text{--}8.6$ ppm como un doblete de dobletes ($^3J\ H2\text{--}H3 \sim 7.0$ Hz, $^4J\ H2\text{--}H4 \sim 1.3$ Hz), el protón $H4$ se presenta en el intervalo de $8.2\text{--}8.0$ ppm como un triplete de tripletes ($^3J\ H3\text{--}H4 \sim 7.7$ Hz y $^4J\ H2\text{--}H4 \sim 1.3$ Hz) y los protones $H3(5)$ son los más apantallados del sistema de 5 espines, observándose a $\delta \sim 7.85$ ppm como un doblete de dobletes de poca resolución.

Los dos protones del anillo de piridina aparecen en las aminidas de piridinio **27** como dobletes, $^4J\ H6'\text{--}H4' \sim 2.4$ Hz, siendo $H6'$ el más desapantallado $\delta \sim 7.95$ ppm y $H4'$ el que resuena a campo más alto $\delta \sim 7.6$ ppm. En las pirazinilaminidas de piridinio **49** $H6'$ aparece como un singlete en el rango de $8.2\text{--}8.0$ ppm. Los protones $H6'$ aparecen, en las dos series de aminidas de piridinio, más desapantallados que en el correspondiente precursor dibromado: $\Delta\delta\ H(6') \sim 0.2$ ppm entre las aminidas **19** y **27**, mientras que $\Delta\delta\ H(6') \sim 0.4\text{--}0.5$ ppm entre las aminidas **22** y **49**.

Los valores de los parámetros magnéticos correspondientes tanto al anillo cuaternizado como al anillo de azina no presentan variaciones significativas en función del disolvente utilizado $[(CD_3)_2CO$ o $CD_3OD]$.

El resto de las señales que se observan en los espectros 1H -RMN de estos compuestos se deben a los protones de los

agrupamientos existentes en las posiciones 3'– y 5'– y aparecen con la multiplicidad y el desplazamiento químico que corresponde en cada caso. Para llevar a cabo la asignación de los parámetros magnéticos a los distintos protones de ambos sustituyentes se han utilizado técnicas de doble resonancia, experimentos de correlación homonuclear y datos previos de las correspondientes aminidas de piridinio monoariladas.^{55,161,162}

Como norma general se observa que las señales correspondientes a los restos aromáticos, o heteroaromáticos, situados en posición 3'– aparecen a campos significativamente más bajos que las señales del sustituyente situado en la posición 5'–. En la figura 3.4 se ilustra este hecho con los valores de los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de dos aminidas de piridinio disustituidas: **27b** y **49b**.

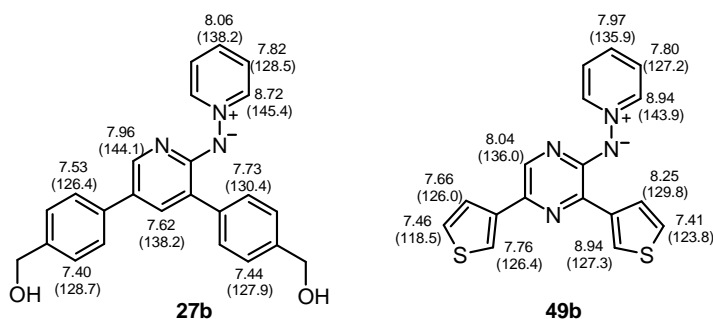


Figura 3.4.– Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C observados en algunas de las aminidas de piridinio disustituidas **27** y **49**.

El mayor desapantallamiento encontrado para los protones del sustituyente en 3'– indica que el N exocíclico, implicado en un sistema π –deslocalizado y con un par de electrones sin compartir afecta al campo magnético de los protones de su entorno.

Aunque este efecto desapantallante aparece en el sustituyente en 3'– de una forma global, son los protones situados sobre el carbono adyacente a la unión con el anillo de azina los que se ven más afectados, presentando unos valores de δ especialmente elevados. Entre esos protones el efecto es más acusado en las *N*–(pirazin–2–il)aminidas de piridinio **49** que en las *N*–(piridin–2–il)aminidas de piridinio **27**.

En las aminidas de piridinio sustituidas con derivados de tiofeno en posición 3'– el efecto desapantallante en el sustituyente es mucho más acusado, así por ejemplo, en la *N*–[3,5–*bis*(tiofen–3–il)pirazin–2–il]aminida de piridinio **49b**, sustituida con dos grupos tiofenilo, se encuentra un $\Delta\delta$ entre $H2''$ y $H2''' \sim 1.2$ ppm. Igual diferencia en el desplazamiento químico se encuentra en la *N*–[3,5–*bis*(benzo[*c*]tiofen–3–il)pirazin–2–il]aminida de piridinio **49c** entre los protones $H2''$ y $H2'''$ mientras que $\Delta\delta (H4''\text{--}H4''') \sim 0.5$ ppm.

Este efecto desapantallante en el sustituyente en 3'– se puede deber a la suma de efectos anisotrópicos propios de los diferentes sistemas carbocíclicos y del fragmento de iminopiridinio (Figura 3.5).

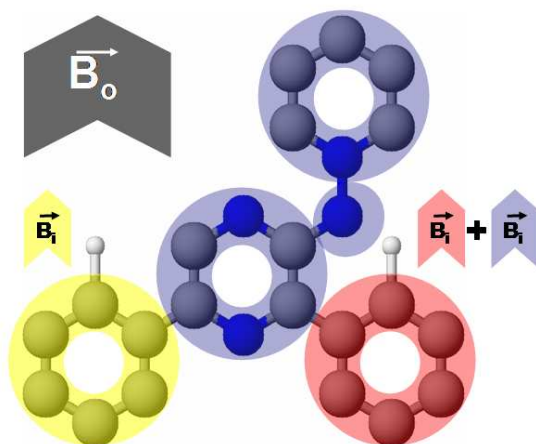


Figura 3.5.– Representación esquemática de los efectos anisotrópicos en la difenilpiridinilaminida de piridinio **49a**.

En los espectros de ^{13}C –RMN de las aminidas de piridinio 3',5'– disustituidas **27** y **49** no se observan diferencias significativas con los derivados monosustituidos (**25**) ni con las aminidas de piridinio dibromadas de partida (**19** ó **22**) en el desplazamiento químico de los cinco carbonos del anillo cuaternizado; encontrándose tres señales, de las cuales la más desapantallada ($\delta \sim 145$ ppm) corresponde a los carbonos C2 y C6. El carbono C4 aparece entre 140 y 136 ppm, mientras que los carbonos C3 y C5 lo hacen a campo más alto ($\delta \sim 128$ ppm).

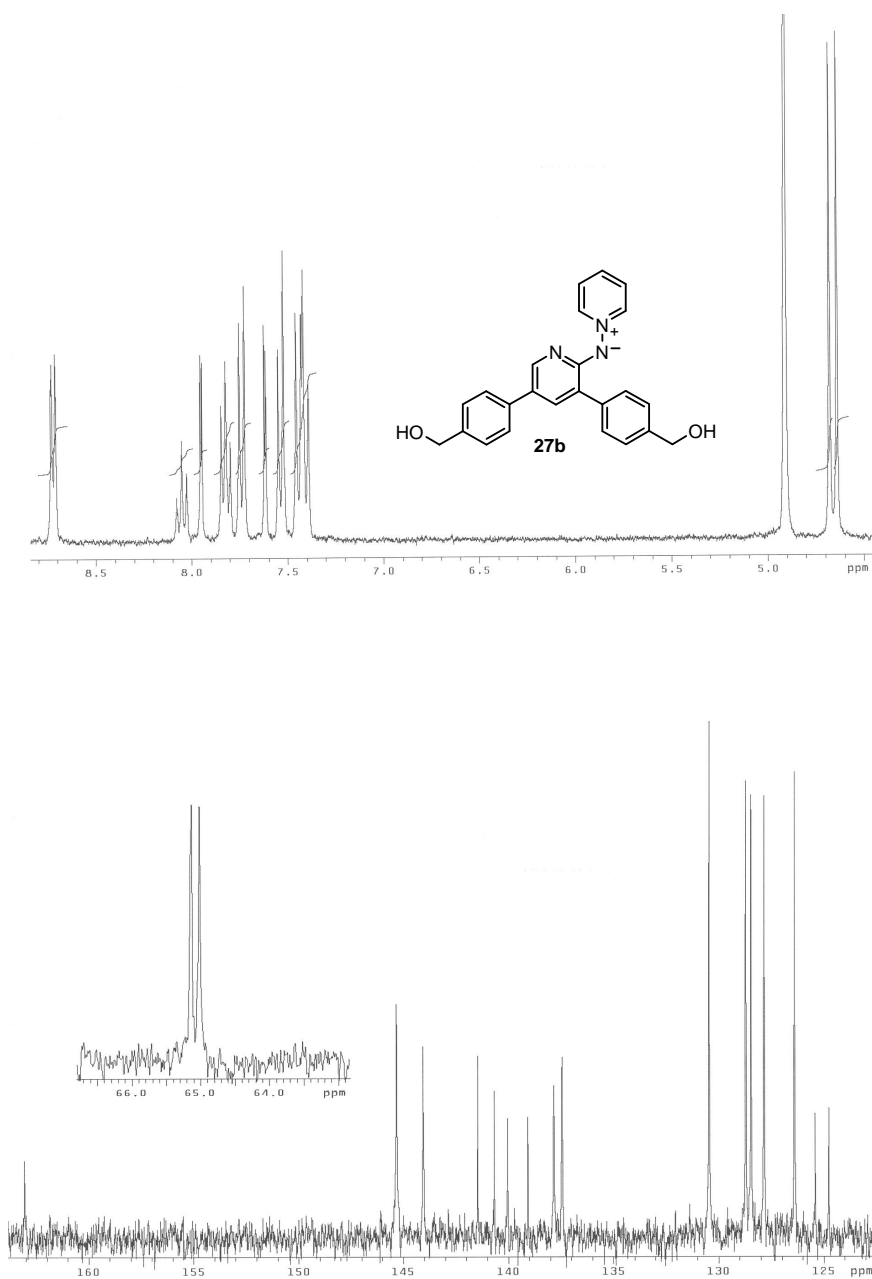
En los derivados de piridina **27**, como es habitual, el carbono cuaternario C2' es el que origina la señal que aparece en el espectro a campo más bajo, a $\delta \sim 162$ ppm. Los carbonos C3', $\delta \sim 125\text{--}120$ ppm y C5', $\delta \sim 127\text{--}121$ ppm, siguen siendo, a pesar de la sustitución sobre ellos, los más apantallados del anillo. El carbono C6' es, a excepción del carbono C2', el que aparece a campo más bajo ($\delta \sim 145\text{--}142$ ppm) y algo más apantallado se encuentra C4', ($\delta \sim 138\text{--}136$ ppm).

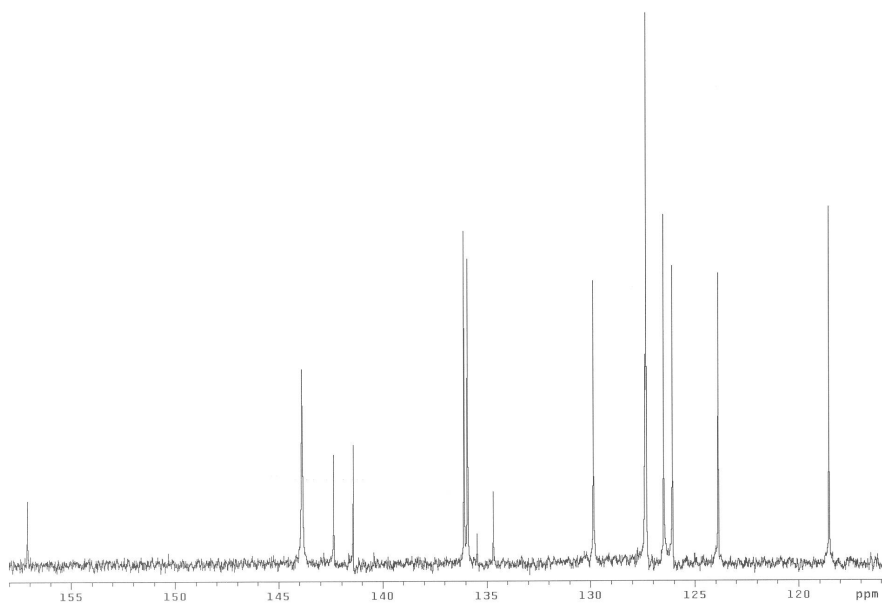
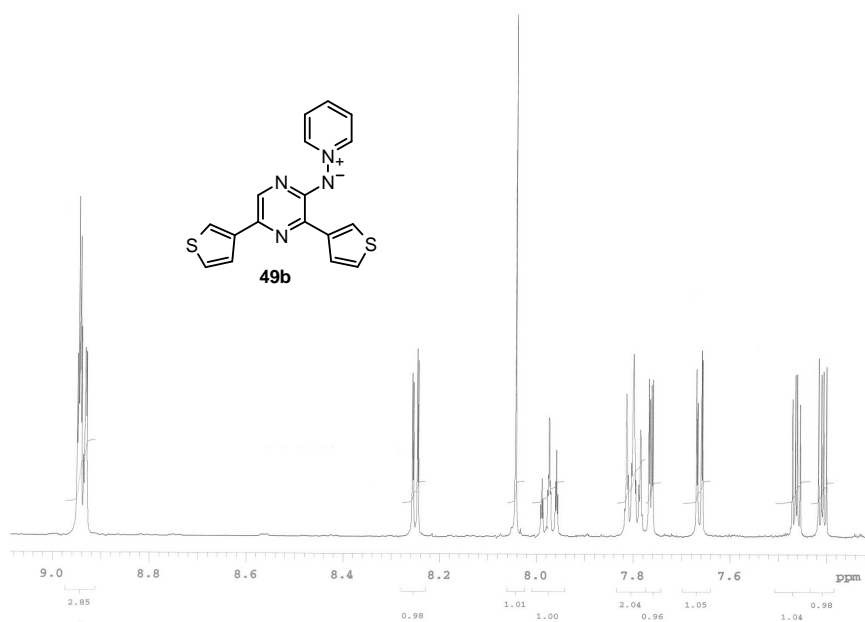
En los derivados de pirazina **49** el carbono cuaternario C2' aparece, de nuevo, algo más apantallado ($\delta \sim 160\text{--}156$ ppm) que en los análogos con piridina (**27**). Los tres carbonos restantes (C3', C5' y C6') tienen un desplazamiento químico muy similar, resuenan entre 142 y 134 ppm encontrándose, en general, el carbono C3' como el mas apantallado.

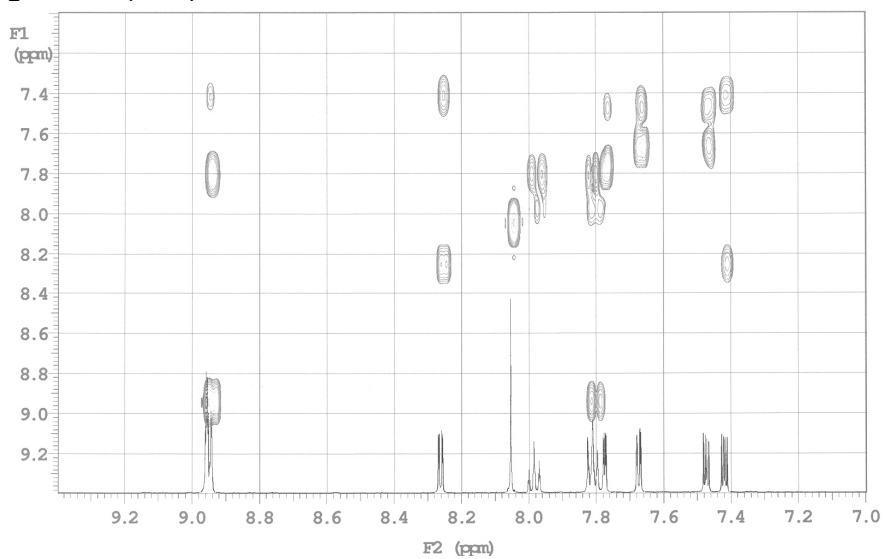
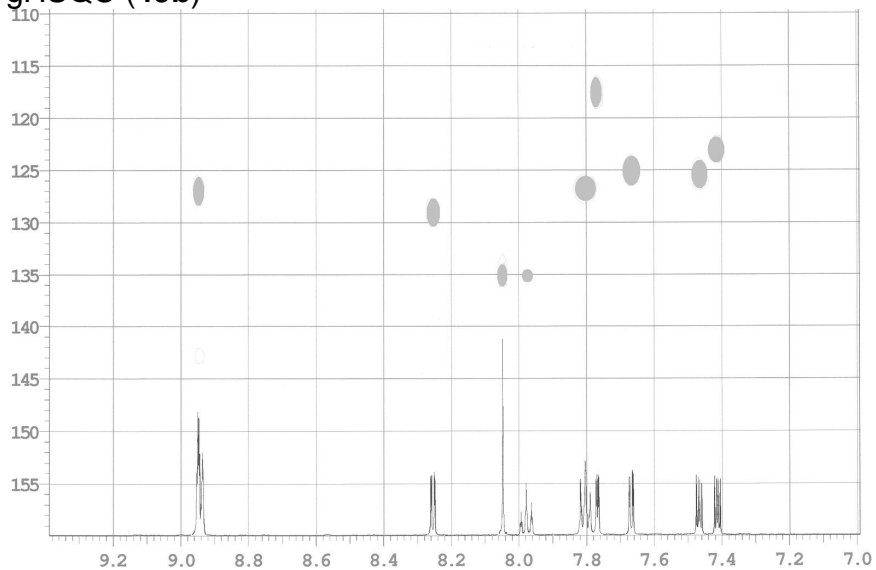
El resto de las señales que aparecen en estas aminidas de piridinio disustituidas corresponden a los carbonos de los sustituyentes en 3'– y 5'– y su número y posición concuerda en cada caso con el tipo de sustituyente presente. En general se observa también que los carbonos de los agrupamientos en 3'– están más desapantallados que los de sus análogos en 5'– (Figura 3.4).

Para realizar la asignación de los distintos carbonos de estas aminidas de piridinio se han correlacionado los datos encontrados con los de otras aminidas previamente preparadas^{55,161,162} así como a la los datos extraídos de los espectros de correlación heteronuclear (gHMBC y gHSQC).

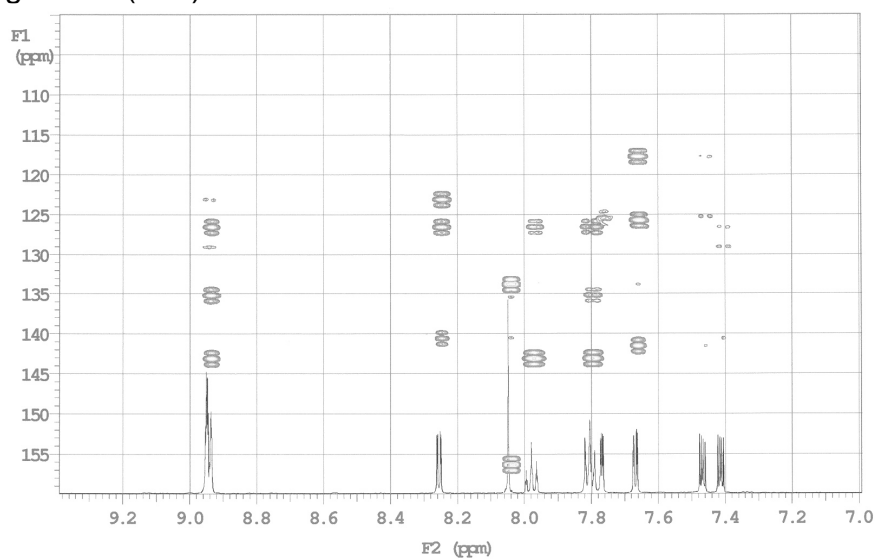
2.6.- Espectros de RMN representativos de las *N*-(azin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas.





gCOSY (49b)**gHSQC (49b)**

gHMBC (49b)



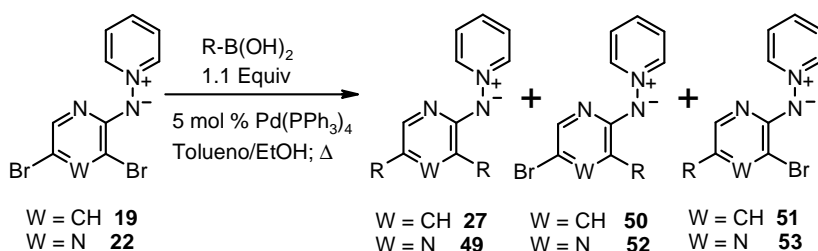
(piridin-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio **50** en un 48%, ambas acompañadas por la aminida de partida **19**, en un 28%.

El hecho de que apareciese el compuesto sustituido en 3'-(**50**) como producto principal de la reacción y que no se detectase la aminida de piridinio 5'-sustituida **51** nos hizo postular la existencia de selectividad en la adición oxidativa del Pd.^{128,161}

Este resultado experimental indica que la primera arilación transcurre sobre la posición 3'-del anillo de piridina; y que una vez incorporado el sustituyente en esa posición, se modifica la densidad electrónica del anillo de piridina, haciéndose mucho menos reactivo frente a una nueva adición oxidativa del Pd en la otra posición bromada.

Este resultado nos hizo plantearnos un estudio más detallado del comportamiento de las aminidas de piridinio **19** y **22** con ácido borónico en defecto para el doble acoplamiento y explorar si ambas aminidas de piridinio se comportan de forma análoga frente a las dos condiciones disponibles para la arilación.

El estudio se llevó a cabo con 1.1 equivalentes de ácido borónico (Esquema 3.12) y los resultados obtenidos del análisis por HPLC-MS¹⁶¹ de las mezclas, tras 5 horas de reacción, se recogen en la tabla 3.9.



Esquema 3.12.- Compuestos posibles de la reacción de Suzuki sobre las aminidas de piridinio **19** y **22**.

W	Ar	Condiciones ^a	Conversión (% HPLC) ^b			
			27	50	51	19
CH	Ph	A	14	52	16	18
CH	Ph	B	10	36	23	31
CH	<i>p</i> -Tol	A	22	36	27	15
CH	<i>p</i> -Tol	B	29	32	30	10
W	Ar	Condiciones ^a	Conversión (% HPLC) ^b			
			49	52	53	22
N	Ph	A	8	61	26	5
N	Ph	B	25	67	3	5

Tabla 3.9.— ^(a) A: Cs₂CO₃ (2.0 eq.), PhMe/EtOH 20:1; B: K₂CO₃, (10.0 eq.), PhMe/EtOH 4:1. ^(b) Como patrones se utilizaron muestras de los compuestos **19**, **22**, **27** (Ar=Ph), **49**, **50** y **52**.

De los datos obtenidos se puede deducir que:

- En todos los casos el producto mayoritario es el resultante del acoplamiento en la posición 3'.
- Los factores que más influyen en la selectividad son la naturaleza de los reactivos: aminida de piridinio y ácido borónico.
- Con la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22** y el ácido fenilborónico en las condiciones B se obtienen los mejores resultados: un alto rendimiento y una elevada regioselectividad.

Para una posible explicación de la regioselectividad observada se postula para la arilación en 3', un intermedio en el que exista interacción entre el centro metálico y el N exocíclico en α ; el cual sería más estable que su regioisómero (Figura 3.6). Sin embargo, la estabilidad del este intermedio no es suficiente para explicar que la regioselectividad sea más acusada en la pirazinilaminida de piridinio **22** donde el átomo de N adicional debe jugar también un papel importante.

Un comportamiento similar ha sido publicado para procesos mediados por Pd sobre 3,5-dibromopirazinas que contienen

sustituyentes en posición 2- con un par de electrones sin compartir.^{123,128,131,163-166} Adicionalmente, en una reducción regioselectiva de la 3,5-dibromopirazin-2-ilamina a 5-bromopirazin-2-ilamina en la cual se ensayan diferentes dadores de hidruro, fuentes de paladio, ligandos, bases y disolventes; los autores sugieren la participación del grupo amino vecino como ligando para la explicación de la regioselectividad.¹²⁸

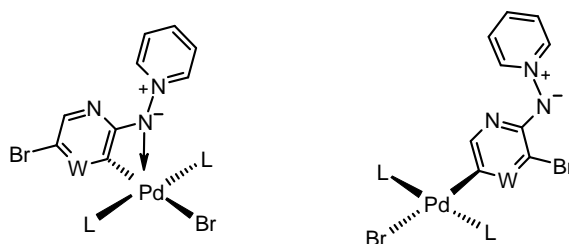
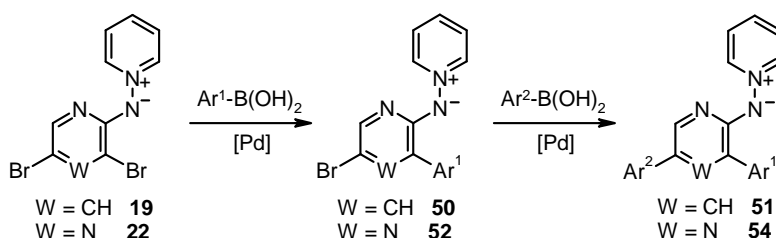


Figura 3.6

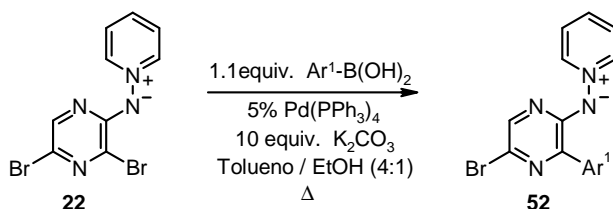
Con este resultado nos planteamos la posibilidad de realizar acoplamientos selectivos en la posición 3'- de la aminidas de piridinio dibromadas para obtener sustratos monoarilados que posteriormente permitiesen funcionalizar el bromo en 5'- (Esquema 3.13).



Esquema 3.13

Para ello se eligió la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, que presenta mayor regioselectividad, frente a las condiciones denominadas como B (10.0 equiv. K_2CO_3 y Tolueno-Etanol 4:1) que, como ya se ha indicado, conducen a los mejores resultados (Tabla 3.9).

Los resultados obtenidos en la síntesis de los compuestos **52** según el esquema 3.14 se encuentran resumidos en la tabla 3.10.

Esquema 3.14.– Condiciones de síntesis para las aminidas de piridinio **52**.

Ar ^I	Producto	Tiempo (h)	Rdto. (%)
	52a	3 (48) ^a	75 (87) ^a
	52b	8 (48) ^a	72 (85) ^a
	52c	12	84
	52d	12	81
	52e	4	77
	52f	16	60

Tabla 3.10.– ^(a) Tiempos y rendimientos utilizando un 1mol% de PdL₄.

Como norma general se obtuvieron muy buenos rendimientos en la reacción de monoacoplamiento selectivo. En todos los casos se aislaron pequeñas cantidades de la aminida de partida **22** (hasta ~ 10%) y en algunas ocasiones se detectaron trazas del producto de acoplamiento en posición 5'– del anillo de pirazina.

Pruebas adicionales, llevadas a cabo sobre las aminidas de piridinio **52a,b** con una cantidad de catalizador de 1 mol%, ponen de manifiesto que la reacción transcurre mucho más lentamente y que el rendimiento para las aminidas de piridinio monoariladas **52a** y **52b** aumentan en, aproximadamente, un 12%.

2.8.- Datos espectroscópicos de RMN de las *N*-(5-bromopirazin-2-il)aminidas 3-sustituidas.

Los valores de los parámetros magnéticos protónicos encontrados en las *N*-(pirazin-2-il) aminidas de piridinio 3'-sustituidas **52** son concordantes con los esperados para su estructura. Los cinco protones del anillo de piridinio originan en CD₃OD como disolvente, como es habitual en este tipo de compuestos, tres señales bien diferenciadas siendo la correspondiente a *H*2(6) la que aparece a mayor desplazamiento químico, $\delta \sim 8.8$ ppm (dd, $^3J \sim 7.0$ Hz y $^4J \sim 1.2$ Hz), el protón *H*4 se presenta en el intervalo de 8.2–7.7 ppm como un triplete de tripletes ($^3J \sim 7.7$ Hz y $^4J \sim 1.2$ Hz) mientras que los protones *H*3(5) son los más apantallados observándose a $\delta \sim 7.9 - 7.6$ ppm como un doblete de dobletes con poca resolución. Por otra parte el protón *H*6' aparece como un singlete y su posición en el espectro, $\delta \sim 7.6$ ppm, coincide con la encontrada en las aminidas mono- y dibromadas **17** y **22** y es independiente del tipo de sustitución en el anillo de pirazina (Figura 3.7).

Los desplazamientos químicos del resto de los protones presentes en las aminidas **52** son análogos a los encontrados en el sustituyente en posición 3'- de las aminidas 3',5'-disustituidas **49** que poseen sustituyentes iguales en ambas posiciones (figura 3.7) y la multiplicidad encontrada concuerda con la esperada en cada caso.

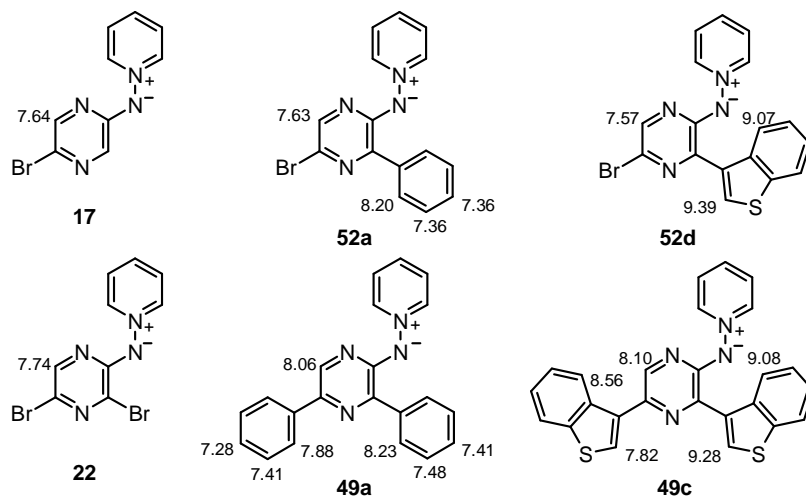


Figura 3.7.- Valores comparativos de δ_H entre las diferentes *N*-(pirazin-2-il)aminidas de piridinio.

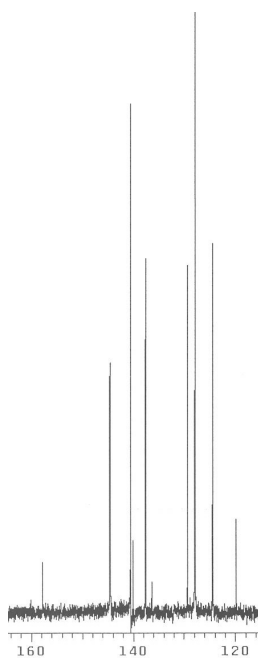
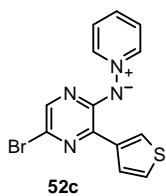
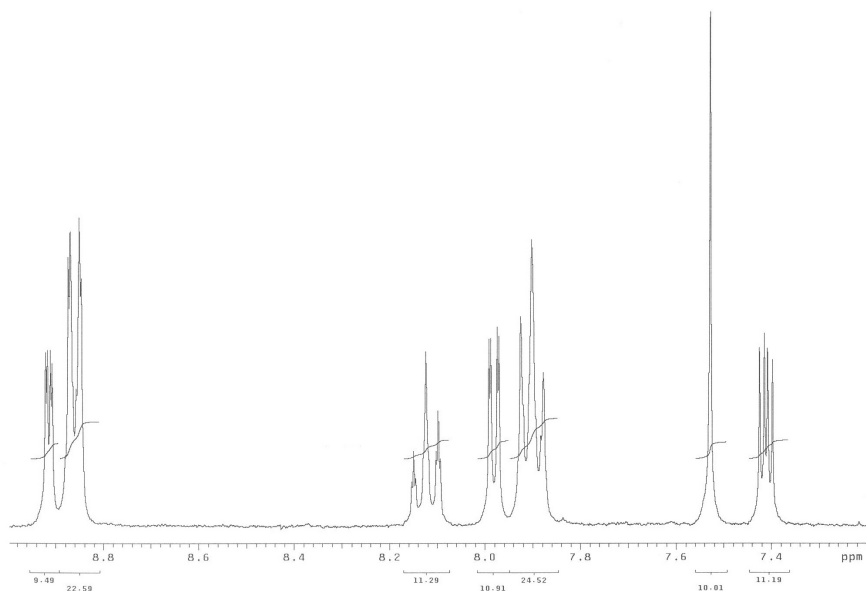
Los espectros de ^{13}C -RMN de los compuestos **52** han sido registrados en un equipo de 300 MHz, empleando $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ como disolvente, excepto **52f**, realizado en $\text{DMSO}-d_6$.

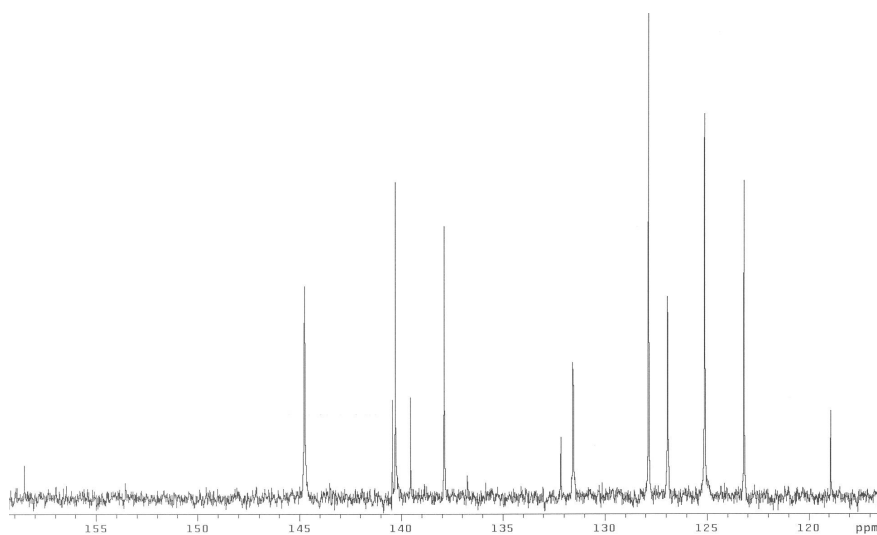
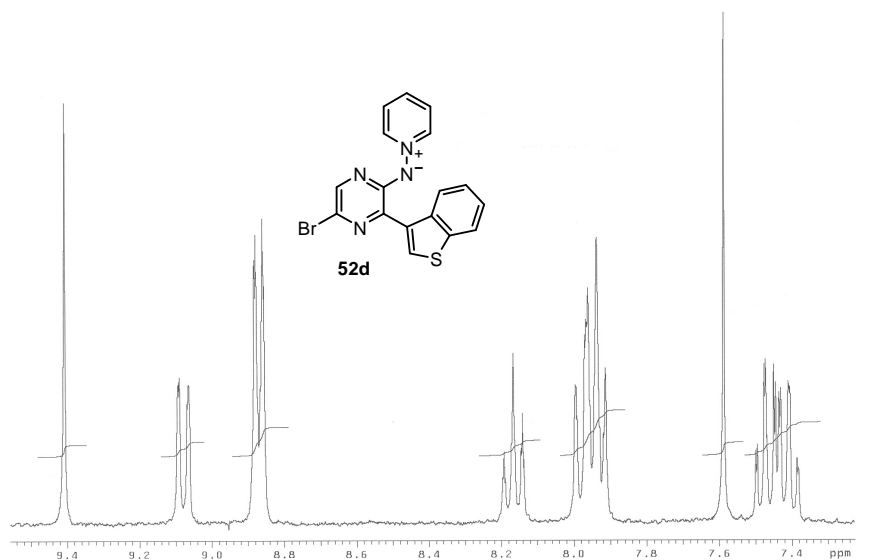
Los valores de desplazamiento químico encontrados en las tres señales correspondientes a los cinco carbonos del anillo cuaternizado son similares a los de otras aminidas de piridinio: $\delta \text{C2(6)} \sim 145 \text{ ppm}$, $\delta \text{C4} \sim 137 \text{ ppm}$ y $\delta \text{C3(5)} \sim 128 \text{ ppm}$.

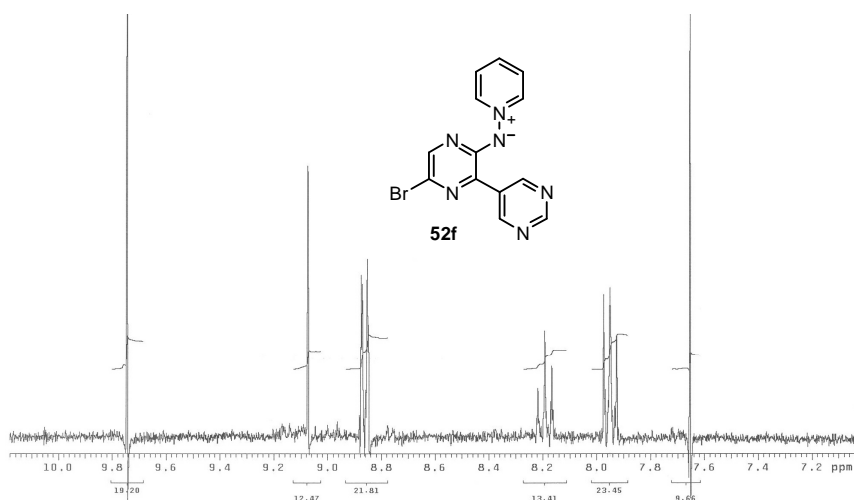
En el anillo de pirazina $\text{C2}'$ es de nuevo el carbono más desapantallado (159–157 ppm), seguido de $\text{C6}'$ (144–140 ppm). Los carbonos $3'$ y $5'$, en posición conjugada al N exocíclico, son los más apantallados del anillo de pirazina; $\text{C3}'$ unido al fragmento carbonado se presenta en un rango de desplazamiento químico más amplio (140–132 ppm) y es el más desapantallado de los dos. El carbono $\text{C5}'$ con un bromo como sustituyente es el carbono sp^2 que origina la señal más apantallada en estos compuestos, $\delta(\text{C5}') \sim 120\text{--}118 \text{ ppm}$.

El resto de señales que aparecen en los espectros de ^{13}C -RMN de las aminidas **52** es concordante en número y desplazamiento químico (ppm) con el tipo de sustitución existente sobre $\text{C3}'$.

2.9.– Espectros de RMN representativos de las *N*-(5-bromopirazin-2-il)aminidas de piridinio 3-sustituidas.



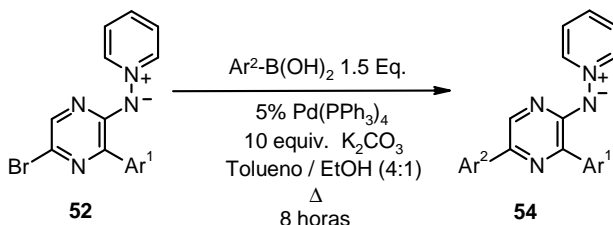




2.10.- Síntesis de *N*-(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-diferentemente sustituidas.

Los compuestos **52**, resultantes de la monoarilación sobre la aminida de piridinio **22**, todavía presentan un átomo de Br en la posición 5'- susceptible de experimentar un acoplamiento adicional, con ácidos borónicos y así obtener pirazinilaminidas de piridinio sustituidas en las posiciones 3'- y 5'- con distintos restos arilo o heteroarilo.

La reacción de arilación de Suzuki sobre las aminidas de piridinio **52** fue llevada a cabo en las condiciones previamente empleadas para el acoplamiento de las bromoazinilaminidas de piridinio, y que han sido comentadas con anterioridad en esta memoria. De esta forma ha sido posible preparar una familia de *N*-(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3',5'- disustituidas **54** (Esquema 3.15).



Esquema 3.15.- Preparación de *N*-(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-diferentemente sustituidas **54**.

Los resultados obtenidos en la preparación de las diferentes pirazinilaminidas de piridinio **54** se recogen en la tabla 3.11. Si se comparan estos datos con los que figuran en la tabla 3.10, para la síntesis regioselectiva de las aminidas de piridinio **52**, se observa que en el caso de los compuestos **54** los rendimientos son considerablemente más elevados como consecuencia de que al sólo existir una posición reactiva en las 3'-monoaril pirazinilaminidas de piridinio **52** es posible el uso de un exceso de ácido borónico (1.5 equivalentes) que favorece la reacción.

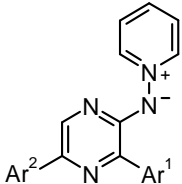

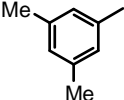
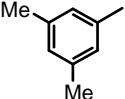


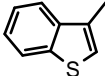
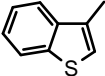

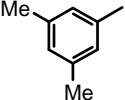
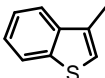
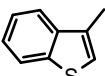
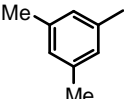

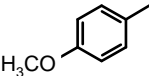
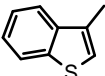
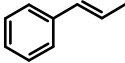
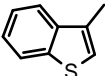


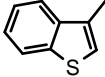


 54	Ar ¹	Ar ²	Comp.	Rdto. (%)
			54a	99
			54b	95
			54c	89
			54d	84
			54e	90
			54f	82
			54g	81
			54h	65
			54i	90
			54j	86
			54k	90

Tabla 3.11.— Preparación de las aminidas de piridinio 3,5–diferentemente ariladas **54** según el esquema 3.15.

2.11.– Datos espectroscópicos de RMN de las *N*–(pirazin–2–il)aminidas de piridinio 3, 5–disustituidas.

En la figura 3.8 se indica la numeración utilizada en la asignación de los parámetros magnéticos de las *N*–(pirazin–2–il)aminidas de piridinio 3, 5–disustituidas **54**. Se utilizan números doble y trípemente primados para los sustituyentes en posiciones 5'– y 3'– respectivamente.

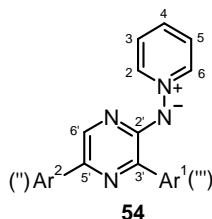


Figura 3.8.– Numeración empleada en las aminidas de piridinio **54**.

Los protones del anillo de piridinio se presentan en los espectros ^1H –RMN de estos compuestos **54** registrados, con excepción de **54j**, en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ como tres señales claramente diferenciadas y con la misma multiplicidad y valores de las constantes de acoplamiento que en otras *N*–pirazinilaminidas de piridinio discutidas previamente, $\delta H2(6) \sim 9$ ppm (dd, $^3J = 7.0$ y $^4J = 1.3$ Hz), $\delta H4 = 8.2 - 8.0$ ppm (tt, $^3J = 7.7$ y $^4J = 1.3$ Hz) y $\delta H3(5) \sim 7.9$ ppm (dd, $^3J = 7.7$ y $^3J = 7.0$ Hz).

El único protón del anillo de pirazina $H6'$ aparece entre 0.7 y 0.5 ppm más desapantallado que en la bromoaminida de piridinio precursora **52**, observándose como un singlete entre 8.3 y 8.1 ppm. En las pirazinilaminidas de piridinio 3',5'–disustituidas **54** con sustitución comparable a las aminidas de piridinio **49** se encuentran valores similares de desplazamiento químico para el protón $H6'$. En el caso particular del compuesto **54h**, $H6'$ aparece a 7.70 ppm puesto que el sustituyente en posición 5'– es un *trans*–(2–fenil)vinilo y dicho protón ya no se encuentra sometido al efecto anisotrópico de un sistema aromático en posición *orto*–.

Respecto a las señales correspondientes a los sustituyentes en posiciones 3'– y 5'– del anillo de pirazina cabe destacar, que al igual que sucede en los compuestos **49**, los protones correspondientes al anillo situado en posición 3'– (''') se encuentran

más desapantallados que los del mismo sustituyente en posición 5'-'') (Figura 3.9).

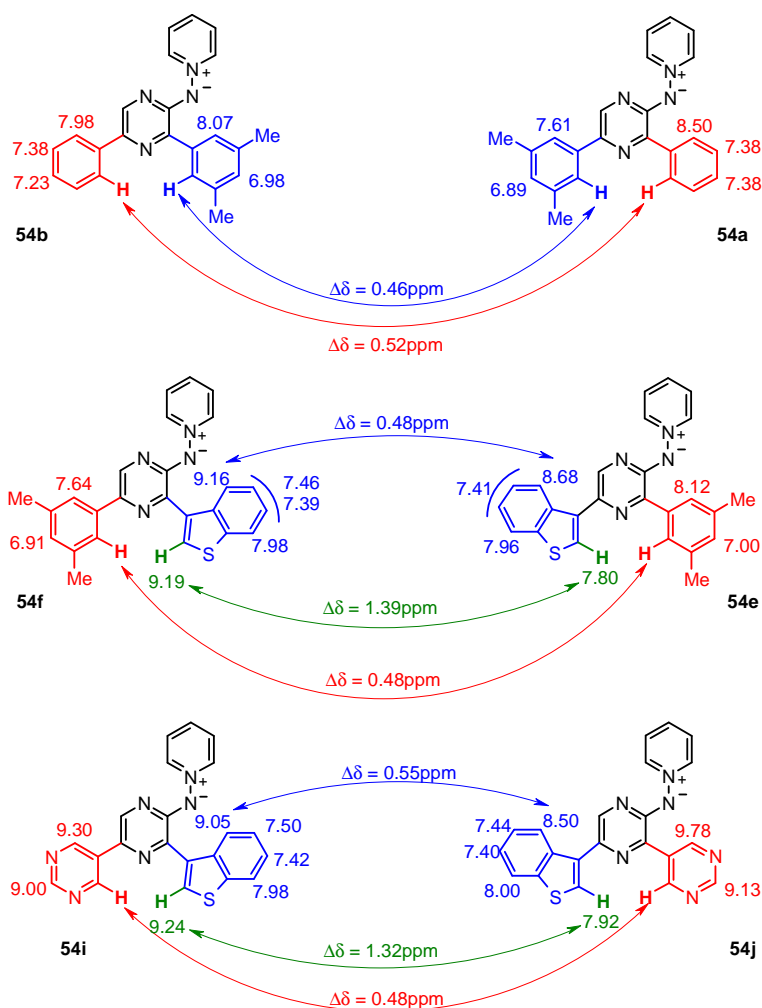


Figura 3.9.– Valores comparativos de δ en aminidas isómeras en función de la posición del sustituyente.

La diferencia de desplazamiento químico de los protones correspondientes a los restos aromáticos, o heteroaromáticos, unidos al anillo de diazina es más acusada en aquellos hidrógenos situados en posición contigua a la unión con el anillo de pirazina (Figura 3.9)

Así, a modo de ejemplo, comparando los datos obtenidos para parejas de aminidas isómeras, (Figura 3.9) se observa que tanto para el resto fenilo de las aminidas **54a** y **54b**, como para el sustituyente 3,5-dimetilfenilo presente también en la parejas **54e–54f**, $\Delta\delta H2'''(6''')-H2''(6'') \sim 0.5$ ppm. La misma diferencia se encuentra en el anillo de pirimidina de las aminidas **54i–54j** entre los protones $H4'''(6''')$ y $H4''(6'')$. Mucho mayor es la diferencia en desplazamiento químico que se observa para el protón en α al átomo de azufre en las aminidas de piridinio isómeras **54e–54f** y **54i–54j** (figura 3.9) donde $\Delta\delta H2'''-H2''$ se encuentra entre 1.4 y 1.3 ppm; sin embargo $\Delta\delta H4'''-H4''$ en los restos benzotiofen-3-ilo es de aproximadamente 0.5 ppm.

Para el resto de los protones de estos sustituyentes se observa que si ocupan la posición 3'– aparecen en torno a 0.2 ppm mas desapantallados que si el mismo agrupamiento ocupa la posición y 5'–.

Los espectros de ^{13}C -RMN de las aminidas de piridinio **54** se han registrado en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, con excepción de **54j** registrado en $\text{DMSO}-d_6$. En ellos, las tres señales correspondientes a los cinco carbonos del anillo de piridinio aparecen a valores de desplazamiento químico similares a los encontrados en las aminidas de piridinio precursoras **52** y en las *N*-(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas **49**: $\delta\text{C}2(6) \sim 144$, $\delta\text{C}4 \sim 139\text{--}136$ y $\delta\text{C}3(5) \sim 128$ ppm.

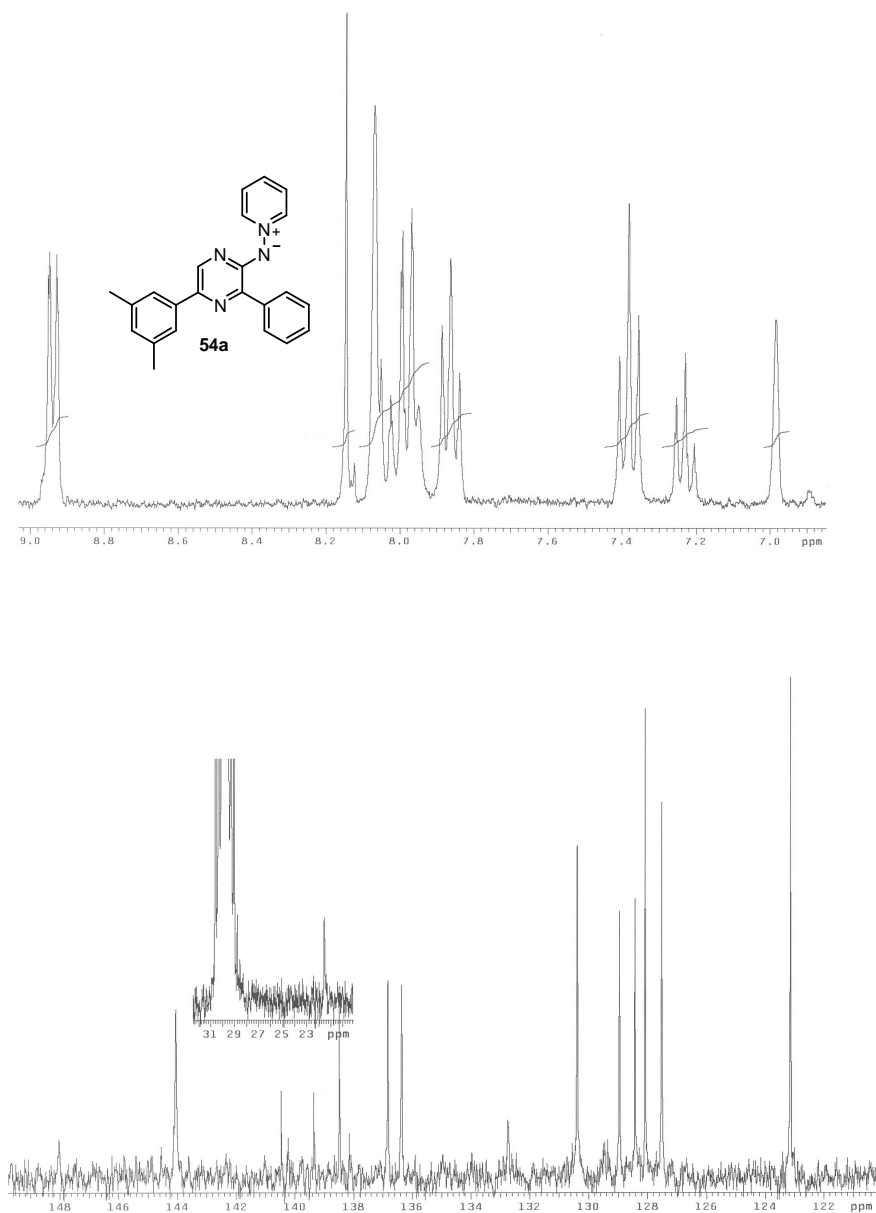
De los cuatro carbonos del anillo de pirazina, $\text{C}2'$ es el que de nuevo aparece más desapantallado, entre 160 y 157 ppm. Los otros tres carbonos de este anillo se encuentran más apantallados y sus señales se observan entre 142 y 132 ppm, normalmente es $\text{C}6'$ el que origina la señal a campo más bajo y $\text{C}5'$ el que resuena a mayor campo de los tres. El carbono $\text{C}5'$ se encuentra, como es lógico, al estar unido a un resto aromático en vez de a un Br, entre 15 y 10 ppm más desapantallado que en la correspondiente aminida de piridinio **52**.

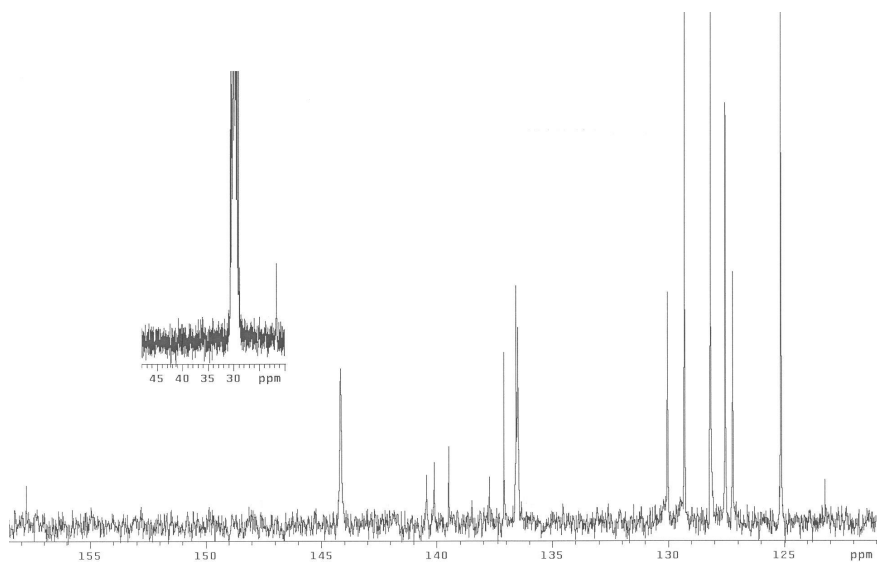
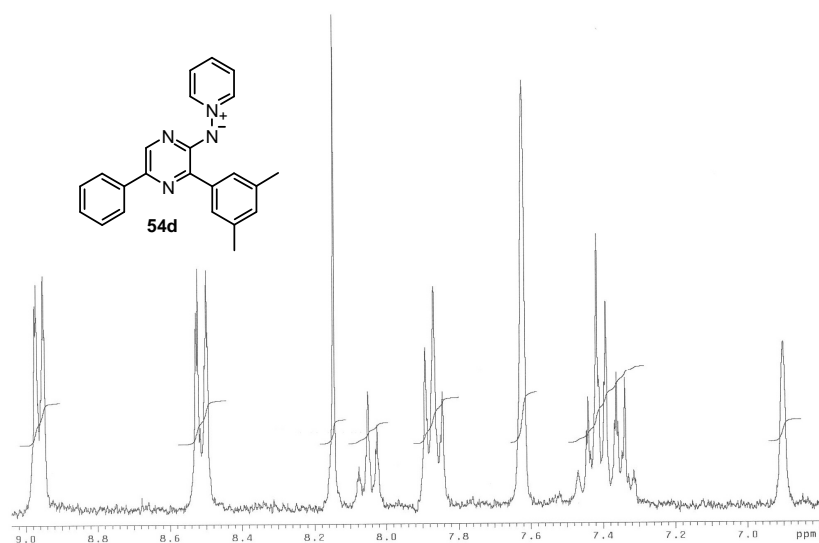
El resto de las señales que aparecen en los espectros de ^{13}C -RMN de estas aminidas corresponden a los sustituyentes en posiciones 3'– y 5'– del anillo de pirazina.

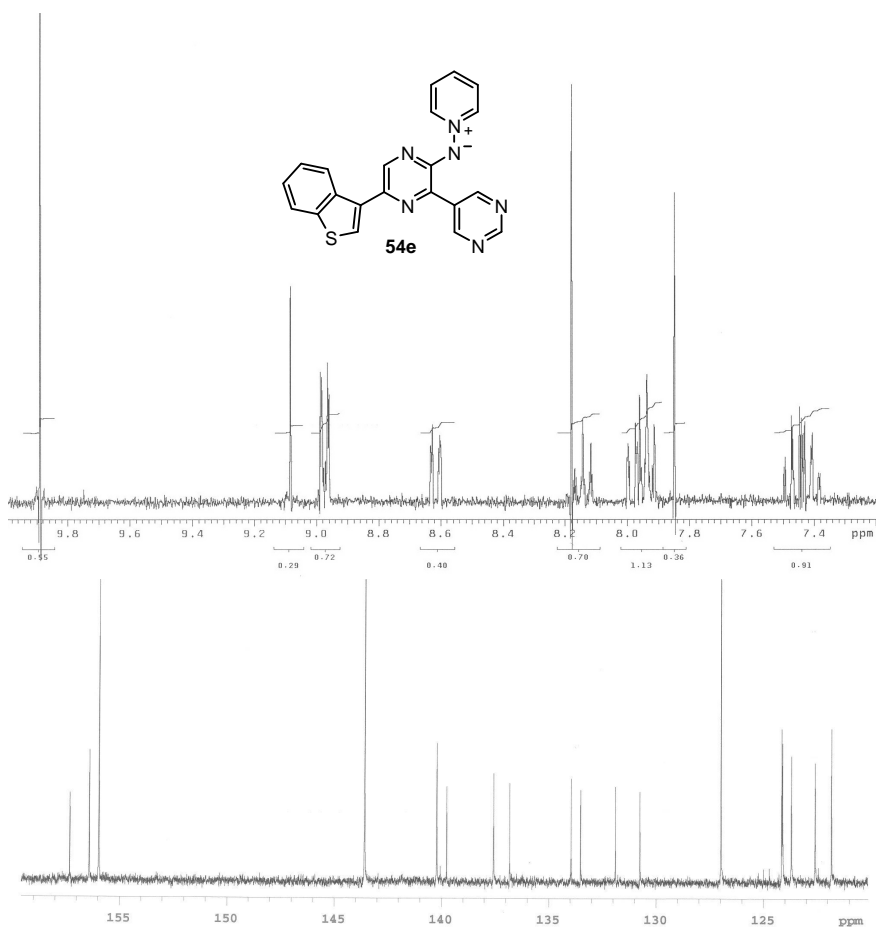
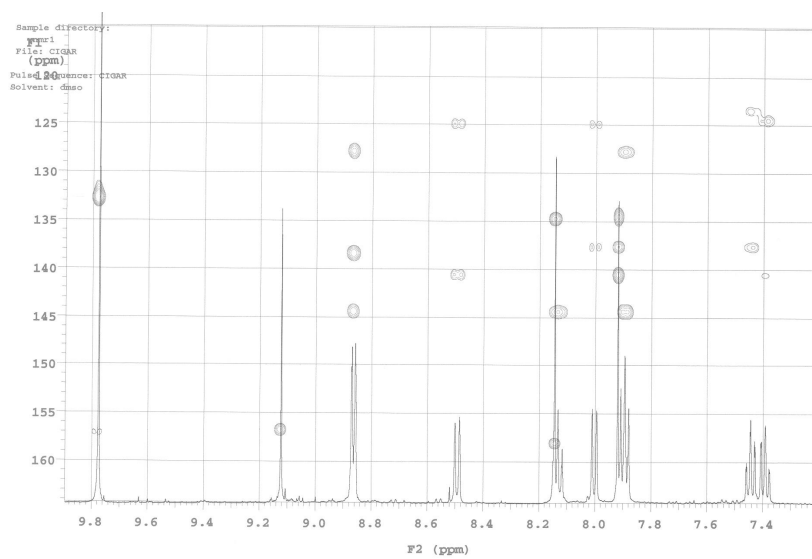
Al igual que ocurre en los espectros de resonancia magnética nuclear protónica, también se aprecia un mayor desapantallamiento de las señales de los carbonos cuando el sustituyente ocupa la posición 3'– cercana al N exocíclico, más acusado en los carbonos contiguos a la sustitución. Además, en el caso de restos tiofen–3–ilo y benzotiofen–3–ilo, la señal correspondiente a los C2' presenta aún más variación.

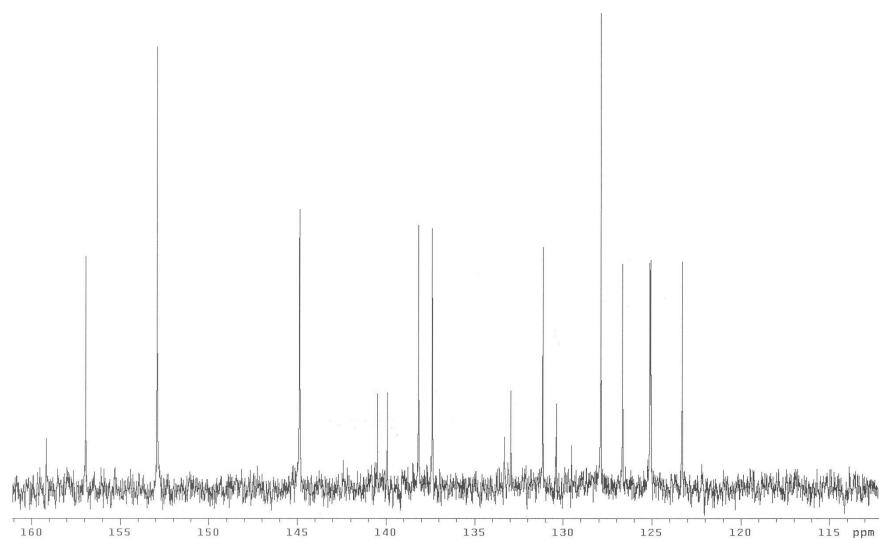
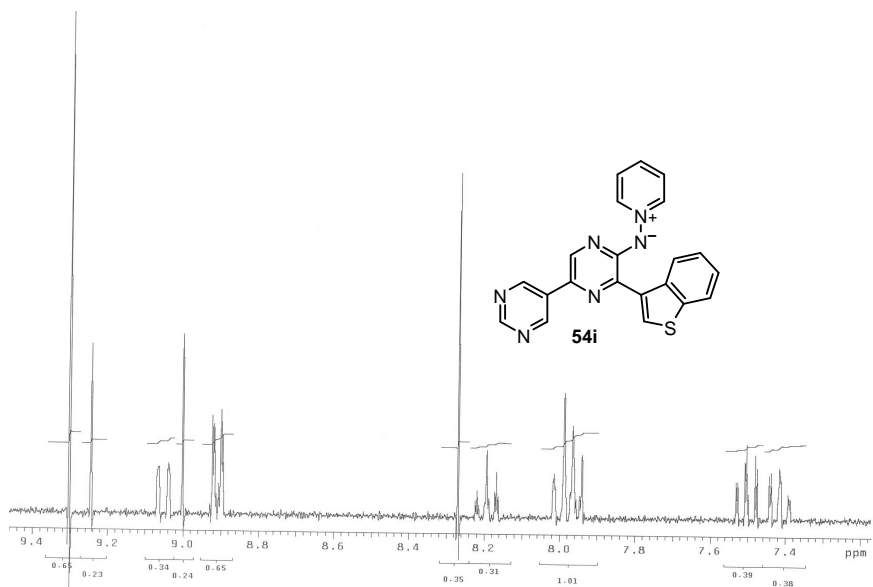
Por ejemplo, cuando un sustituyente es fenilo, como sucede en las aminidas de piridinio **54a–d** $\Delta\delta$ C2'''(6''') (**54a**, **54c**)–C2''(6'') (**54b**, **54d**) \sim 5 ppm, mientras que en los compuestos con agrupamientos tiofen–3–ilo (**54g**, **54k**) y benzotiofen–3–ilo (**54c**, **54f**, **54i** y **54k**) el valor de $\Delta\delta$ C2'''–C2'' encontrado está entre 9 y 7 ppm.

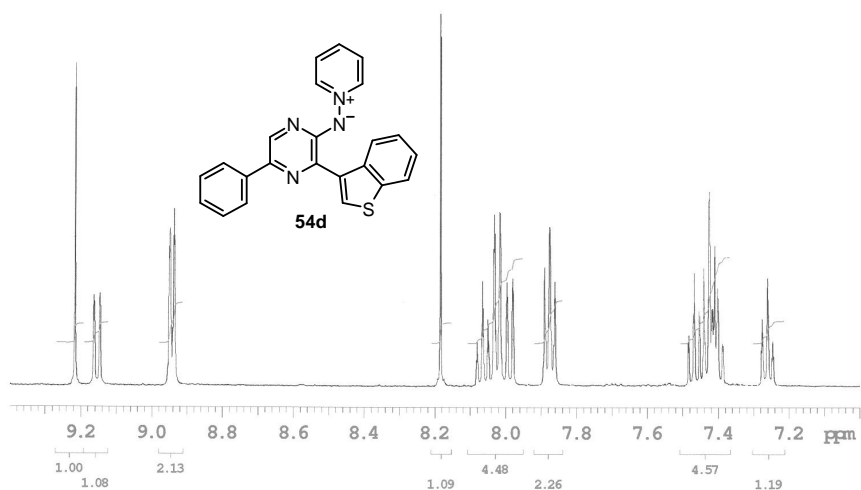
2.12.– Espectros de RMN representativos de las *N*-(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3, 5-disustituidas.



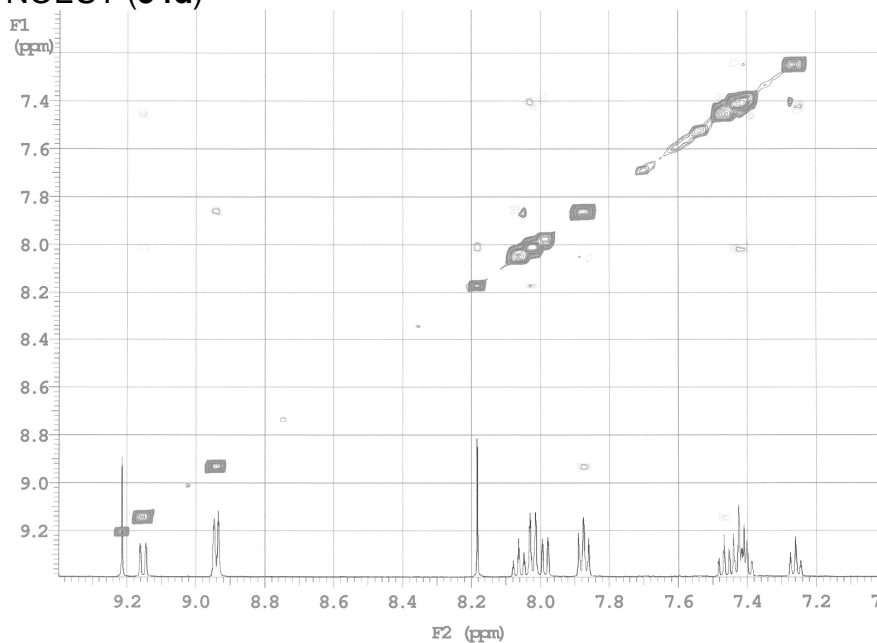


gHMBC (**54e**)

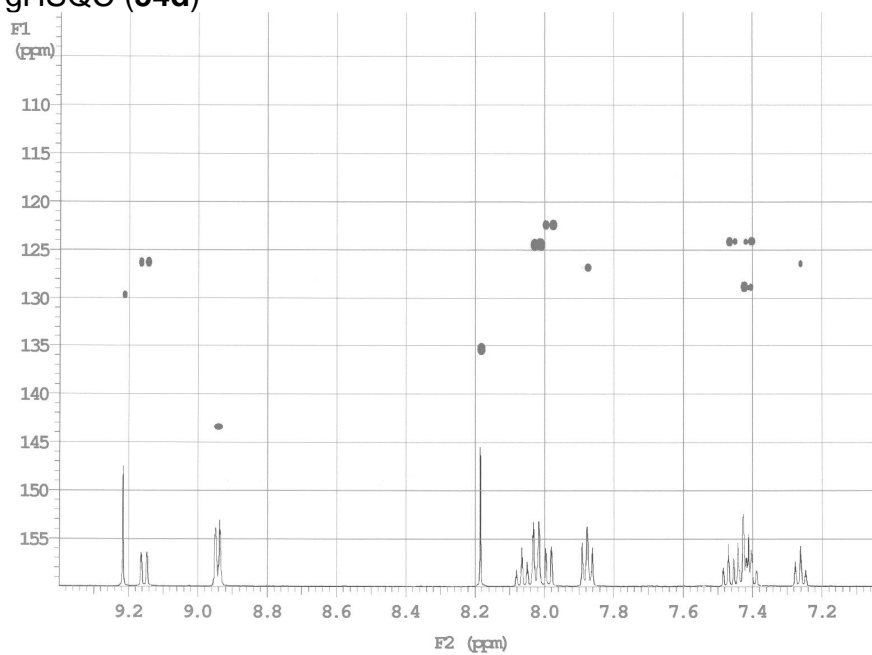




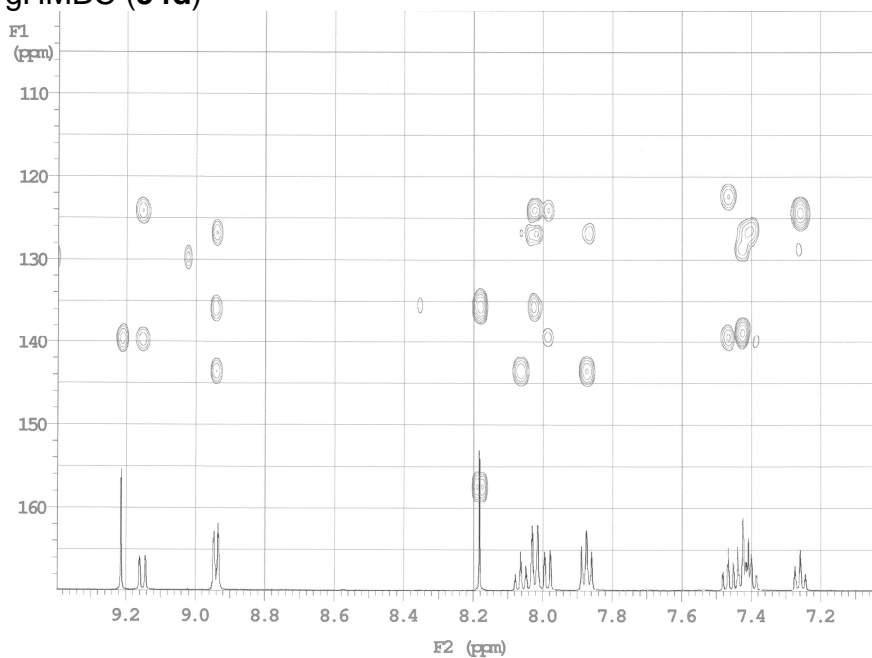
NOESY (**54d**)



gHSQC (54d)



gHMBC (54d)



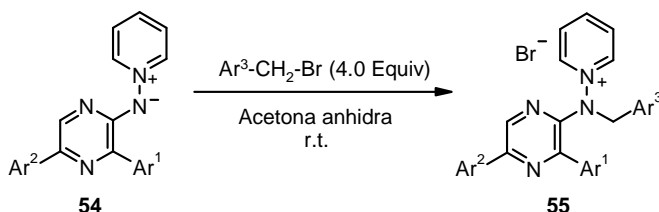
3. Síntesis de 2-aminopirazinas 3,5-sustituadas.

3.1.- Reacciones de alquilación de *N*-(3,5-diarilpirazin-2-il)aminidas de piridinio.

Como ya se ha discutido anteriormente, el N exocíclico de las aminidas de piridinio puede experimentar reacciones de alquilación con haluros de alquilo,^{27,28,31} dando lugar a la formación de la correspondiente sal de alquilazínilaminopiridinio.

Las condiciones descritas para llevar a cabo estos procesos emplean acetona como disolvente, donde tanto la aminida de piridinio como el haluro de alquilo son solubles, mientras que las sales de alquilheteroarilaminopiridinio precipitan,²⁸ haciendo que la reacción se desplace hacia su formación. El empleo de acetona, disolvente polar no prótico, presenta otra ventaja adicional, pues permite que se mantenga el bloqueo por enlace de hidrógeno intramolecular del N azínico, dificultando así su alquilación.

Con estos precedentes, la reacción de alquilación de las aminidas de piridinio **54** se llevó a cabo en acetona, a temperatura ambiente, con exceso del agente alquilante, controlando el proceso por TLC hasta la desaparición total de la aminida de piridinio de partida, momento en el que se dio la reacción por concluida (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

En la mayoría de los casos, al utilizarse en estos procesos derivados bencílicos, 24 horas de reacción suelen ser suficientes para que ésta, a temperatura ambiente, se complete. Sin embargo en la síntesis de **55e**, con el bromuro de 2-bromobencilo como agente alquilante, y la aminida de piridinio **54e**, con un grupo benzotiofen-3-ilo voluminoso en posición contigua al N exocíclico, el proceso transcurre lentamente y requiere más tiempo de reacción (270 h).

La solubilidad de los bromuros de bencilpirazinilamino–piridinio **55** en acetona ha resultado ser mayor que las de otras sales análogas, en las que el anillo de azina se encuentra sin sustituir,²⁷ haciendo que la precipitación en el medio de reacción no sea total. Este hecho se puede atribuir a un aumento de la lipofilia en las sales **55** respecto a análogos no sustituidos por la presencia en ellos de dos sustituyentes aromáticos sobre las posiciones 3'– y 5'– del anillo de pirazina.

El aislamiento de las sales de piridinio **55** se llevó a cabo eliminando el disolvente a vacío y pulverizando el residuo con acetato de etilo en un baño de ultrasonidos. En ese punto la sal de aminopiridinio **55** precipita como un sólido de color claro, se filtra y se lava con acetato de etilo, obteniéndose con un alto grado de pureza. En la tabla 3.12 se reflejan los rendimientos obtenidos en la síntesis de los bromuros de bencilpirazinilaminopiridinio **55**.

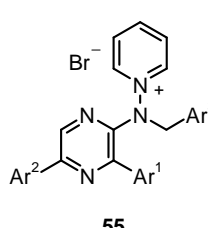

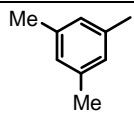

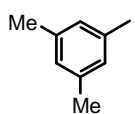



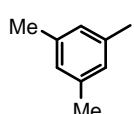


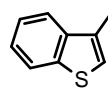

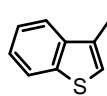


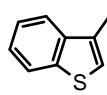
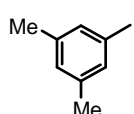

 55	Ar ¹	Ar ²	Ar ³	Prod.	Rdto. (%)
				55a	78
				55b	70
				55c	68
				55d	79
				55e	81 ^a
				55f	81

Tabla 3.12.– Síntesis de Bromuros de [*N*-bencil, *N*-(3,5-diarilpirazin-2-il)amino] piridinio **55**. ^(a) Tiempo de reacción 270h.

El proceso de preparación de las sales **55** por alquilación de las pirazinilaminidas de piridinio **54** con bromuros de bencilo ha resultado ser altamente selectivo; puesto que en ninguno de los casos se han detectado otros productos de alquilación por reacción sobre en el anillo de diazina.

La regioselectividad encontrada se puede justificar teniendo en cuenta que el N en posición 1- del anillo de pirazina se encuentra bloqueado parcialmente por enlace de H intramolecular con el H $_{\alpha}$ del anillo de piridinio, impidiendo su alquilación (Figura 3.10). Por otro lado la presencia de dos grupos voluminosos en los alrededores del N4 del anillo de diazina lo hace menos accesible, impidiendo la sustitución sobre el haluro de bencilo (Figura 3.10).

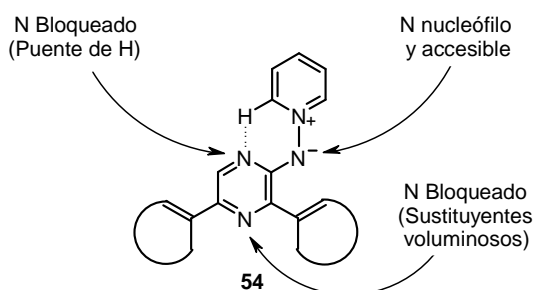


Figura 3.10

Este efecto apantallante es más acusado en los protones en α -respecto al N cuaternizado ($\Delta\delta \approx 0.4 - 0.6$ ppm) que en los $H3(5)$ ($\Delta\delta \approx 0.2 - 0.3$ ppm) y podría ser atribuido, al menos en parte, a un efecto anisotrópico del agrupamiento bencílico unido al N exocíclico que se hace más acusado en los compuestos con una mayor congestión estérica, fundamentalmente en **55e** (Figura 3.13).

El único protón del anillo de diazina ($H6'$) aparece considerablemente más desapantallado ($\Delta\delta \approx 0.7 - 1.0$ ppm) en las sales **55** que en las aminidas de piridinio precursoras **54** como consecuencia de la sustitución en el N exocíclico. También se encuentran más desapantallados en estos compuestos los protones del sustituyente en posición 5'- (H'') del anillo de diazina; sin embargo se observa un importante apantallamiento en el sustituyente contiguo al resto bencílico siendo de mayor magnitud en los hidrógenos próximos a la unión con el anillo de pirazina. En la figura 3.12 se representan las variaciones de δ (ppm) observadas entre la aminida **54f** y la sal correspondiente **55f**.

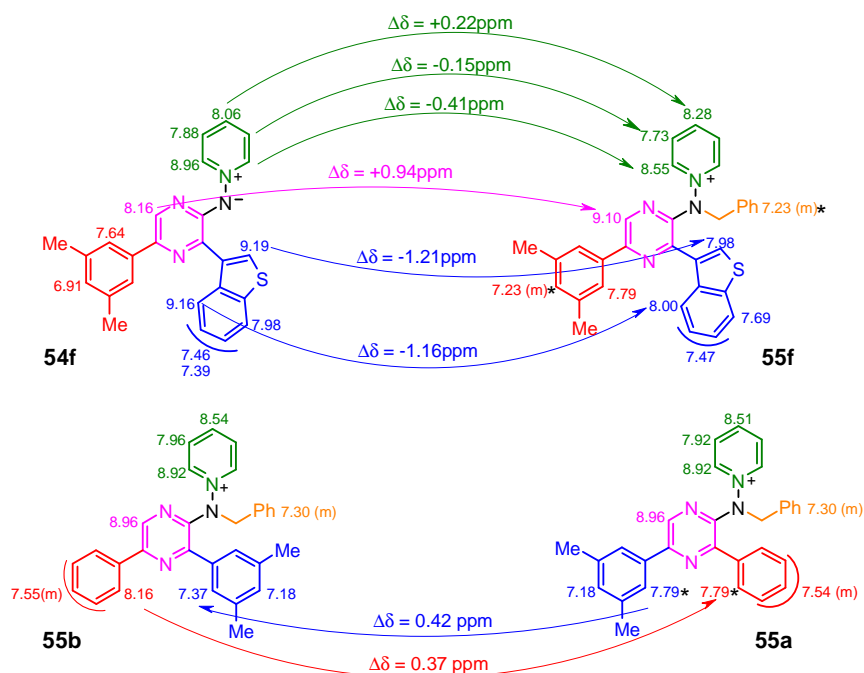


Figura 3.12.— Variaciones de δ_H entre las sales **55** y sus aminidas precursoras **54** (**54f** vs. **55f**) y comparación entre sales isómeras (**55a** vs. **55b**). (*) Señales solapadas.

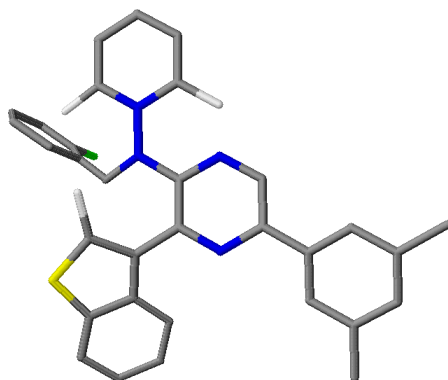


Figura 3.13.– Representación simplificada de **55e**.

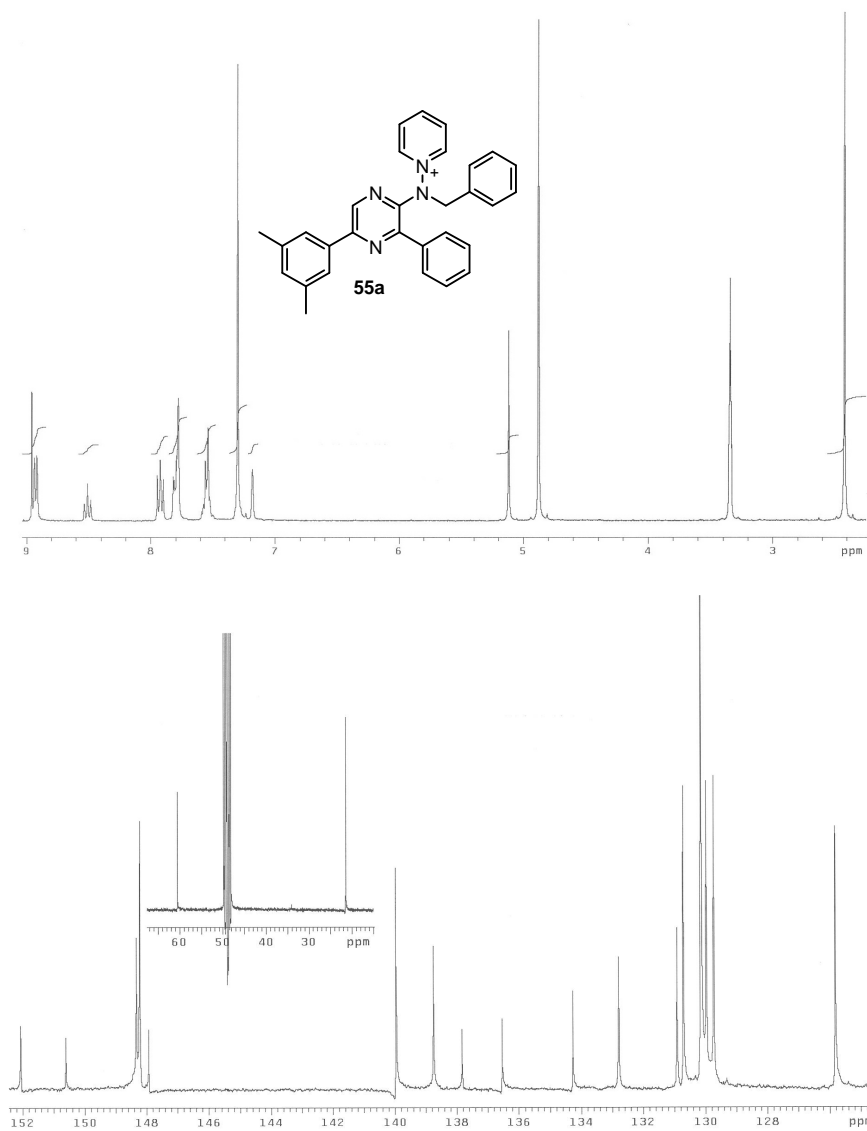
Por otro lado, si se comparan los δ_H'' y δ_H''' en sales isómeras, se observa que, al contrario de lo que sucede en las aminidas precursoras, las señales de los protones correspondientes al sustituyente en *orto*– al agrupamiento bencilamino (') se encuentran más apantallados que los H del resto en posición 5'– ("). Este efecto apantallante es, todavía más acusado en los protones más próximos a la sustitución y podría ser atribuido de nuevo, al menos en parte, a un efecto anisotrópico del grupo bencilo sobre los protones más cercanos a él del sustituyente en 3'–.

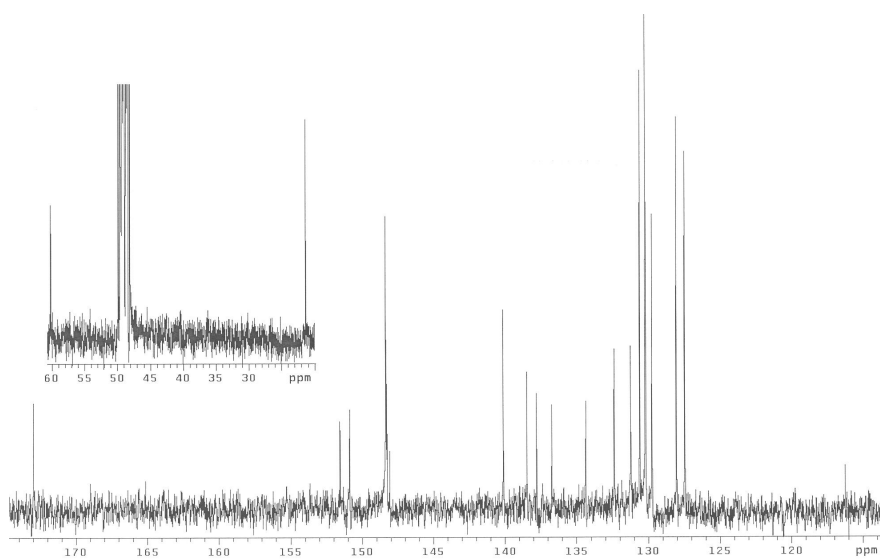
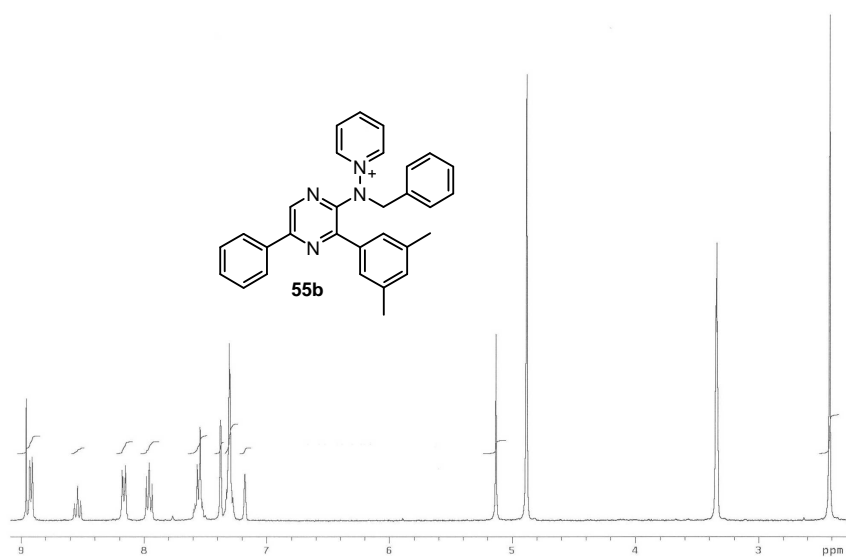
En la figura 3.12 aparecen los valores de desplazamientos químicos de dos sales isómeras (**55a** y **55b**) y se indica la diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\delta \approx 0.4$ ppm) para los protones $H2(6)$ de los sustituyentes fenilo y 3,5–dimetilfenilo cuando ocupan las dos posibles posiciones (3'– vs 5'–) en el anillo de diazina.

Los protones aromáticos del resto bencílico en estos bromuros de 1–[(*N*–bencil, *N*–pirazinil)amino]piridinio aparecen entre 7.3 y 7.0 ppm con acoplamientos complejos, variando en gran medida en función de la sustitución y los dos protones metilénicos resuenan como un singlete entre 5.4 y 5.0 ppm.

Los espectros de ^{13}C –RMN presentan un gran número de señales correspondientes a Csp^2 con desplazamientos químicos muy similares por lo que no se ha realizado su asignación. Los carbonos $\text{C2}'$ aparecen de nuevo como los más desapantallados a campo algo más alto que en las aminidas de partida ($\Delta\delta \sim 6$ ppm). La señal correspondiente al metileno se observa en torno a los 61 ppm.

3.3.- Espectros representativos de los bromuros de 1-[*N*-bencil-*N*-(3,5-diarilpirazin-2-il)amino]piridinio

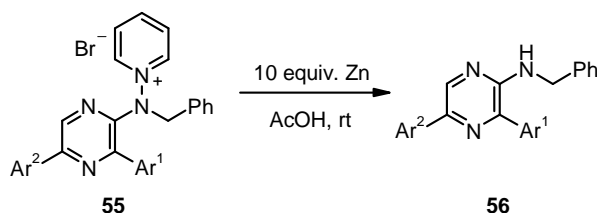




3.4.- Reducción de los bromuros de 1-[*N*-bencil-*N*-(3,5-diarilpirazin-2-il)amino]piridinio.

La química desarrollada en nuestro grupo de investigación sobre aminas de piridinio y sales de *N*-heteroarilaminopiridinio permite obtener 2-aminoazinas por reducción del enlace N-N.

De los métodos de reducción disponibles hasta el momento para este tipo de compuestos^{27,28,60,162} se ha optado por utilizar Zn/AcOH,¹⁶² un sistema compatible con los sustituyentes presentes en los bromuros de 1-[*N*-bencil-*N*-(3,5-diarilpirazin-2-il)amino]piridinio **55** y que permite obtener las correspondientes [*N*-bencil-*N*-(3,5-diarilpirazin-2-il)aminas **56**, con distinta sustitución en las posiciones 3'- y 5'- (Esquema 3.17).



Esquema 3.17.- Síntesis de las 2-(*N*-bencilamino)pirazinas **56**

La reacción se llevó a cabo añadiendo un exceso de Zn en polvo sobre una disolución de la sal **55** en AcOH; el proceso se completó en 12 horas. Siguiendo este procedimiento general se pudieron preparar las 2-(*N*-bencilamino)pirazinas 3,5-disustituidas **56** que aparecen reflejadas en la tabla 3.13.

Ar ¹	Ar ²	Producto	Rdto. (%)
		56a	62
		56b	57
		56c	63

Tabla 3.13.- Rendimientos obtenidos en la reducción de las sales **55**.

3.5.– Datos espectroscópicos de RMN de las 2-(*N*-bencilamino)pirazinas 3,5-disustituidas

En estos compuestos la numeración utilizada en su análisis de RMN ha sido: números sin primar para el anillo de pirazina, primados para los sustituyentes en posición 5–, doble primados para 3– y trípemente primados para los H aromáticos de los grupos bencilamino.

La desaparición del sistema cuaternizado en las aminas provoca una modificación sustancial de la situación electrónica con respecto a las sales precursoras **55** que se traduce en una variación de los desplazamientos químicos.

En los espectros ^1H -RMN de las aminopirazinas **56**, realizados en CDCl_3 , el protón más desapantallado es *H6* que aparece como un singlete a 8.45 ppm; esta señal se encuentra entre 0.4 y 0.5 ppm más apantallada que en la sal precursora, (Figura 3.14) debido probablemente al aumento de densidad electrónica en el anillo de pirazina provocado por la desaparición del anillo de piridinio.

Los protones aromáticos del agrupamiento bencílico y los del sustituyente en posición 3– del anillo de diazina aparecen al mismo desplazamiento químico que en las sales precursoras. Sin embargo, las señales correspondientes a los sustituyentes en 5– se encuentran, en general, más apantalladas que en las sales de partida.

Al igual que en los bromuros de 1-[(*N*-bencil, *N*-pirazinil)amino]piridinio **55**, los protones de un mismo sustituyente cuando ocupan posiciones diferentes (3'– ó 5'–) en el anillo de diazina, presentan variaciones del orden de 0.2 ppm en su desplazamiento químico. Los H más apantallados son los que corresponden al sustituyente ubicado en la posición 3'– del anillo de diazina (Figura 3.14).

El protón del agrupamiento *NH* aparece en estas aminas secundarias como un triplete, a ~ 5.3 ppm ($^3J \sim 6.0\text{--}5.5\text{ Hz}$) y el agrupamiento metilénico como un doblete a ~ 4.7 ppm.

En los espectros de ^{13}C -RMN, C2 aparece como el más desapantallado, ~ 151 ppm, mientras que los otros tres carbonos del sistema de diazina resuenan a campo más alto ~ 140 ppm. El Csp^3 del agrupamiento metilénico origina, en todos estos compuestos, una señal a 45.4 ppm.

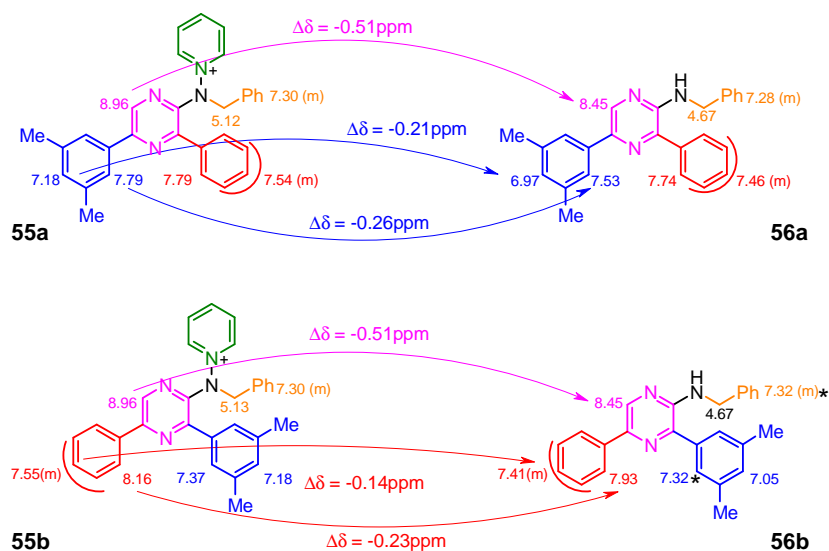
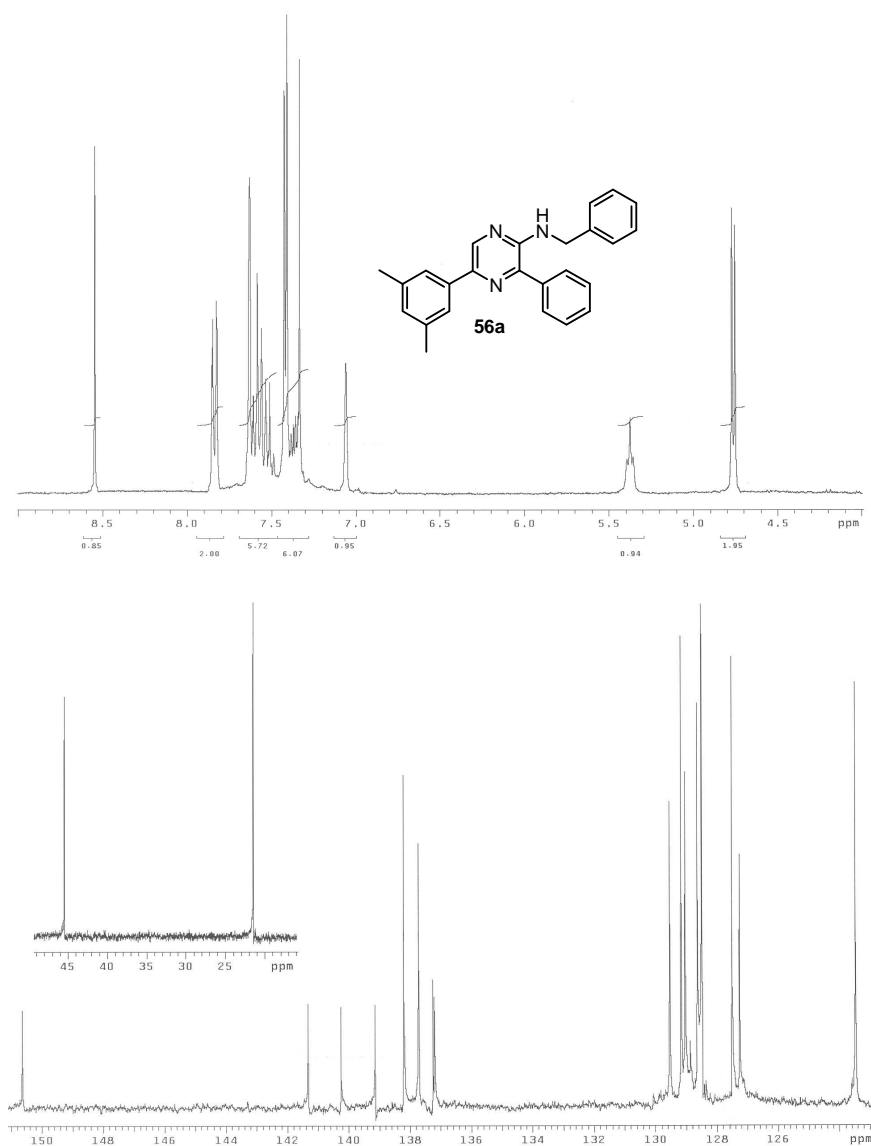
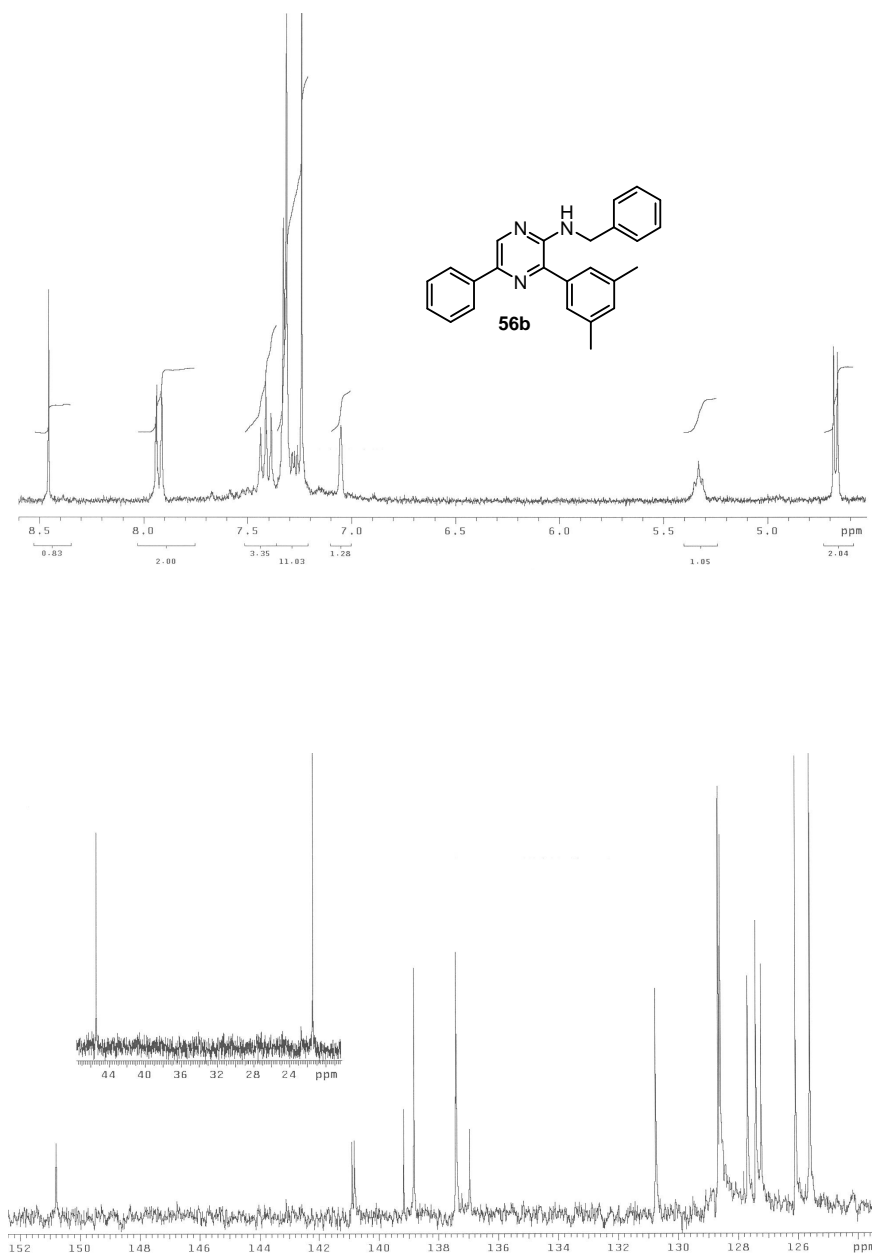


Figura 3.14.– Variaciones más significativas en δ (ppm) entre las aminas isómeras **56a** y **56b** y sus sales precursoras **55a** y **55b**.
(*) Señales solapadas

3.6.- Espectros representativos de las 2-(*N*-bencil-amino)pirazinas 3,5-disustituidas



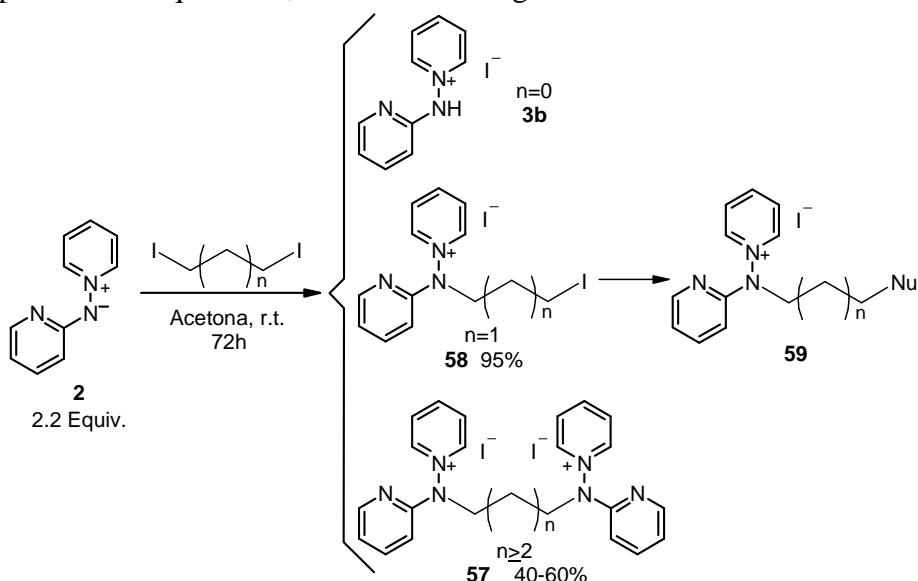


4. Bromuros de ω -bromoalquilheteroaril aminopiridinio: Síntesis y reactividad.

4.1.- Síntesis de los bromuros de 1-[*N*-(ω -bromoalquil), *N*-(heteroar-2-il)amino]piridinio.

La reacción de aminidas de piridinio con diyodoalcanos conduce en general y con rendimientos medios a las correspondientes disales **57** (Esquema 3.18). Sin embargo, cuando la cadena alifática dihalogenada es menor de 4 átomos de C no se obtiene el producto de dialquilación.²⁸

En el caso de utilizar 1,2-diyodoetano el compuesto obtenido de la reacción es el hidroyoduro de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **3b**, probablemente como resultado de una reacción de eliminación donde la aminida de piridinio actúa como base. Si el agente alquilante es 1,3-diyodopropano, la reacción de sustitución tiene lugar, aunque únicamente sobre uno de los halógenos, obteniendo el producto de monoalquilación, (**58**) que tiene un grupo $-\text{CH}_2\text{I}$ inalterado (Esquema 3.18). La sustitución de este yodo por otros nucleófilos permitiría acceder a los compuestos **59**, precursores de piridinilaminas *N*-sustituidas con diferente funcionalización en la cadena alifática y si se pudiese controlar el proceso de alquilación, con distintas longitudes de las mismas.

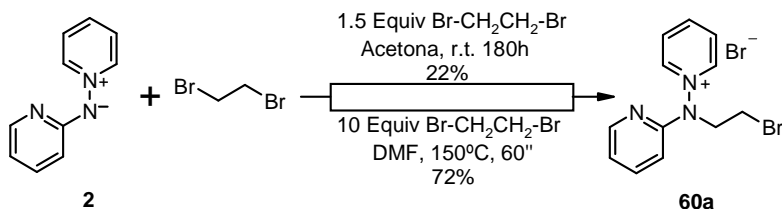


Esquema 3.18

La preparación de sales análogas de **58** se abordó utilizando derivados dibromados como agentes alquilantes puesto que, como ya se ha indicado, los diyodoalcanos de 4 o más átomos de C conducen mayoritariamente a las disales **57**.

Inicialmente se mantuvo la acetona como disolvente y se empleó un exceso de dibromoalcano para minimizar las reacciones no deseadas de dialquilación y eliminación en la monoalquilación de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2**. Llevando a cabo la reacción con 1,2-dibromoetano se pudo obtener la sal **60a**, que precipita en el medio de reacción, con un bajo rendimiento a pesar de haber mantenido la reacción durante 180 horas (Esquema 3.19).

Para mejorar el proceso se empleó un mayor exceso de dibromoetano así como un disolvente que permitiese aumentar la temperatura de la reacción. Llevando a cabo la reacción en DMF y en un tubo sellado sometido a fuerte calentamiento, es posible disminuir en gran medida el tiempo de reacción, llegando el proceso a término en aproximadamente un minuto (Esquema 3.19).



Esquema 3.19

Cuando finaliza la reacción todos los compuestos se hayan en disolución; por lo que la sal **60a** se precipita añadiendo acetona a la mezcla de reacción.

Estas condiciones de reacción se han empleado para alquilar la aminida de piridinio **2** con otros dibromoalcanos, lo que ha permitido obtener sales con cadenas de mayor longitud (Tabla 3.14). Para favorecer la monoalquilación frente a la dialquilación en los casos de cadenas de 4C y 5C, se aumentó la relación del derivado dihalogenado en la mezcla de reacción hasta los 15 equivalentes.

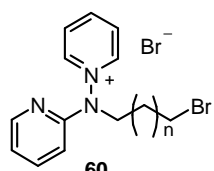
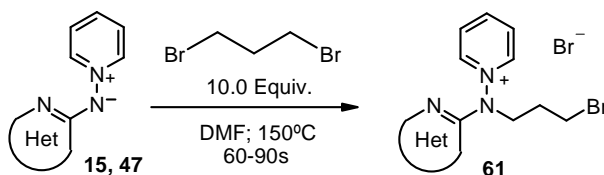
	n	Producto	Dibromoalcano	Rdto. (%)
	0	60a	10.0 Equiv	72
	1	60b		79
	2	60c	15.0 Equiv.	67
	3	60d		45*

Tabla 3.14.— * Evaluado por RMN del bruto de reacción.

Los productos **60a** y **60b** se aislaron como sólidos, por lo que se pudieron purificar por filtración y cristalización, mientras que **60c** se aisló como un aceite tras la adición de acetona.

Para la purificación de **60c** la mezcla de reacción se añadió gota a gota sobre acetona bajo fuerte agitación, apareciendo un aceite insoluble; el cual se decantó y se lavó varias veces con acetato de etilo hasta que la aminida de piridinio y el dibromoalcano que quedaban sin reaccionar fueron eliminados. El aislamiento de **60d** se realizó de manera análoga, aunque no se pudo obtener puro. Por comparación en el espectro de ^1H -RMN de las integrales correspondientes a los grupos CH_2N y CH_2Br se estimó que el rendimiento para **60d** es de un 45%, acompañado por un 12% del producto de dialquilación **57** correspondiente.

Del mismo modo se realizó la reacción de otras aminidas con el 1,3-dibromopropano, por ser la cadena dihalogenada que presenta un mejor comportamiento en la reacción de alquilación. Así se han podido preparar con buen rendimiento los bromuros de *N*-(3-bromopropil), *N*-heteroarilaminopiridinio **61** (Tabla 3.15 y Esquema 3.20).



Esquema 3.20

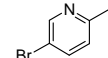
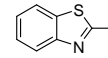
Aminida	Het.	Producto	Rdto. (%)
15		61a	60
47		61b	42

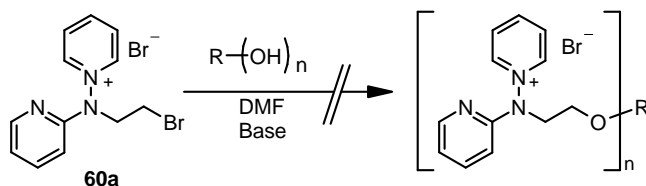
Tabla 3.15.— Monoalquilación de **15** y **47** con dibromopropano.

4.2.- Reactividad de los bromuros de 1-[N-(ω -bromoalquil), N-(piridin-2-il)amino]piridinio.

Reacción con compuestos polihidroxilados.

La reacción de alcoholes con la sal **60a** permitiría la síntesis de éteres, tal y como se recoge en el esquema 3.21. Para los ensayos con **60a** se escogió DMF como disolvente, a fin de mantener la sal en disolución y se seleccionaron los compuestos polihidroxílicos que se indican en la tabla 3.16.

La reacción con se llevó a cabo adicionando lentamente la sal **60a** disuelta en DMF sobre la mezcla del hidroxiderivado y la base correspondiente en el mismo disolvente. Sin embargo en ninguno de los ensayos realizados se obtuvo el producto buscado. (Tabla 3.16).



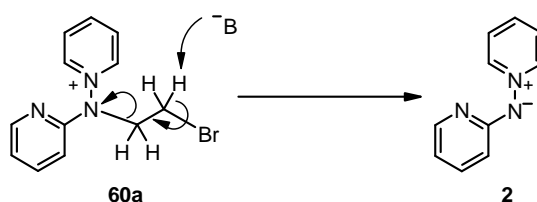
Esquema 3.21

Compuesto Polihidroxilado	Base (Equiv.)	Tiempo / T ^a
	NaOH (2.5)	12 h / r.t.
	KOH (3.0)	12 h / r.t.
	NaH (2.1)	12 h / 80°C
	K ₂ CO ₃ (3.0)	24 h / 80°C
	NEt ₃ (6.0)	48 h / 80°C
	*	2 h / 0⇒50°C

Tabla 3.16.- * Dialcóxido generado a partir de *cis*-1,2-ciclohexanodiol y Na⁰ en THF.

Cuando se utilizó benceno-1,2-diol y como base NaH, de la reacción se aisló la aminida de piridinio **2** como producto mayoritario. El mismo resultado se obtuvo cuando se empleó el

dialcóxido generado previamente. Este hecho parece poner de manifiesto una inestabilidad, en medio fuertemente básico, de la sal **60a** (Esquema 3.22). Este comportamiento es análogo al encontrado en la reacción entre **2** y 1,2-diiodoetano (Esquema 3.18). En este caso no se obtuvieron las sales de piridinio **3**, sino la aminida **2** correspondiente, por la actuación de la base.

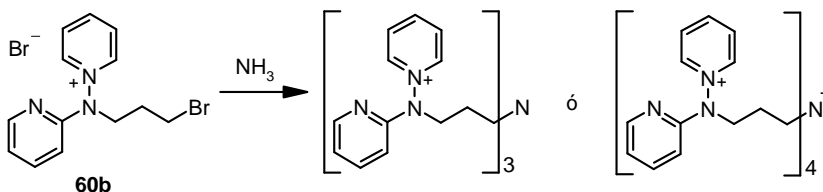


Esquema 3.22

Reacción con amoníaco o aminas.

Puesto que el uso de bases fuertes no parece ser compatible con **60a**, se decidió emplear en este caso el análogo **60b**. De esta manera se separan con un átomo de C más los grupos a ambos lados de la cadena alifática, lo que probablemente haga a la molécula más estable frente a la descomposición en medio básico. También se usaron como nucleófilos amoníaco o aminas, bases neutras y menos nucleófilas que los fenóxidos y alcóxidos, para intentar minimizar las reacciones laterales.

Considerando que dentro de los objetivos del proyecto se encuentra la preparación de estructuras con múltiples unidades de aminopiridinio, se decidió usar amoníaco y tratar de conseguir su total alquilación, que conduciría a estructuras como las reflejadas en el esquema 3.23.



Esquema 3.23

Para lograr este objetivo un problema importante es la pequeña cantidad de amoníaco a emplear en la reacción. Por ello se

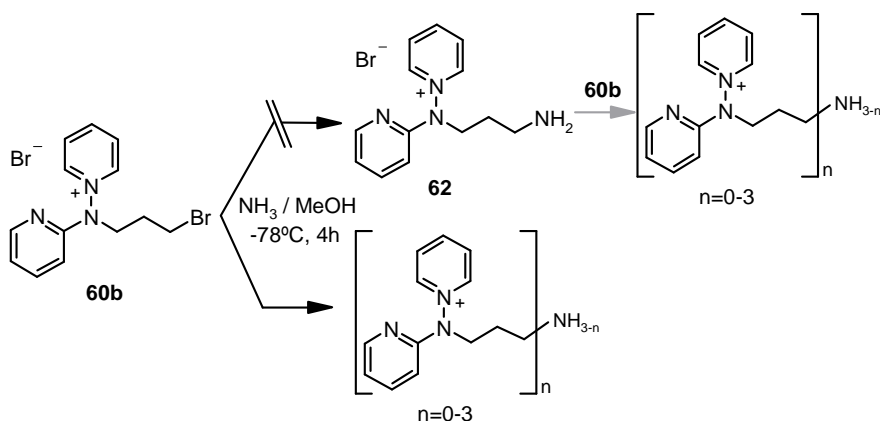
realizó un ensayo con NH_4HCO_3 y K_2CO_3 , en las condiciones indicadas en la tabla 3.17 a fin de conseguir una liberación lenta y progresiva de NH_3 ; desafortunadamente la reacción de sustitución no tuvo lugar, recuperando intacto el producto de partida contaminado con sales inorgánicas.

Otra estrategia empleando NH_3 diluido (0.1M en MeOH) 1.0 mmol frente a 3.1 mmol de la sal **60b** condujo a mezclas de productos con diversos grados de alquilación, aunque el componente mayoritario de la mezcla de reacción seguía siendo la sal de partida **60b** (Tabla 3.17).

Disolvente	Fuente de NH_3	Condiciones
DMF	NH_4HCO_3 / K_2CO_3 0.29 / 1.1 Equiv	r.t., 72h
MeOH	NH_3 (0.1M) 0.29 Equiv.	0°C, 36h

Tabla 3.17.– Intentos de alquilación de NH_3 con **60b**.

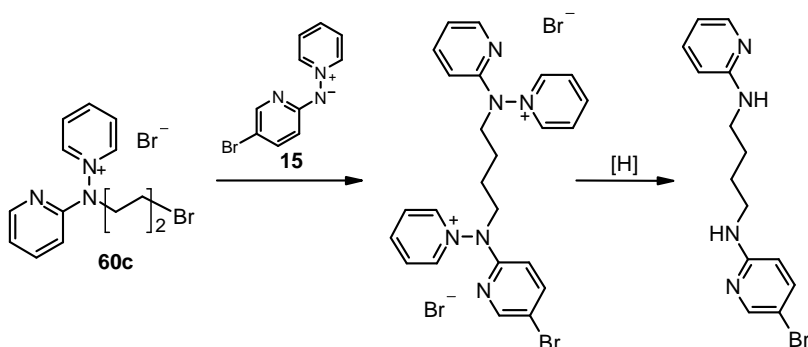
Otra posibilidad que se contempló fue obtener el producto de monoalquilación del amoníaco **62**, por tratamiento de la sal **60b** con un gran exceso de amoníaco (MeOH saturado con NH_3), que también podría ser utilizado para preparar las trisales buscadas. El resultado obtenido fue una mezcla compleja de sales en distintos grados de alquilación (Esquema 3.24). El mismo resultado se obtuvo cuando se empleó una cantidad equimolecular de NaNH_2 en DMF.



Esquema 3.24

Reacción con aminidas de piridinio.

Dado que la reacción de aminidas de piridinio con diyodoalcanos alifáticos de 4 ó más átomos de carbono conduce a las *N,N'*-diheteroarilalcanodiaminas por reducción de las sales intermedias **57** (Esquema 3.18);²⁸ se planteó, a partir de las sales **60**, la posibilidad de obtener disales mixtas que por reducción permitirían acceder a butanodiaminas *N,N'*-disustituidas con grupos heteroarilo diferentes en cada uno de los nitrógenos (Esquema 3.25).



Esquema 3.25

Cuando se llevó a cabo un primer ensayo de reacción de la sal **60c** con la aminida de piridinio **15** empleando acetona como disolvente, se recuperaron inalterados los productos de partida tras 48 horas de reacción a temperatura ambiente; probablemente debido a la escasísima solubilidad de la sal **60c** en el medio de reacción. Por ello, los ensayos posteriores se llevaron a cabo en DMF como disolvente, pues permite la total disolución de ambos reactivos.

Aunque en estas condiciones se detectó que existe reacción, el proceso transcurrió muy lentamente, sin que llegue a apreciarse un consumo significativo de la aminida de piridinio por TLC; por lo que el estudio de la composición de la mezcla de reacción se hizo por ¹H-RMN. En la tabla 3.18 se resumen los ensayos llevados a cabo, así como la proporción de la sal mixta obtenida.

Aminida 15	Condiciones	Rendimiento dialquilación (%)*
1.5 Equiv.	DMF; r.t.; 48h	7
3.0 Equiv.	DMF; r.t.; 96h	20
3.0 Equiv.	DMF; 80°C; 96h	25

Tabla 3.18.– * Cuantificado por ^1H -RMN

El aislamiento de las sales se realizó de forma paralela a otros productos análogos: precipitando las sales disueltas en la mezcla de reacción con acetona y lavando el residuo a conciencia con acetato de etilo. Seguidamente se cuantificó la conversión por ^1H -RMN, comparando la disminución de la señal del agrupamiento $-\text{CH}_2\text{Br}$ del producto de partida frente al incremento de la señal correspondiente a los grupos $-\text{CH}_2\text{N}$. ($\Delta\delta \sim 1.8$ ppm).

Esta parte del proyecto, relacionada con las sales de ω -bromoalquilpiridinio, se abandonó en este punto a la vista de la escasa reactividad observada para estos derivados monobromados frente a los nucleófilos ensayados en las condiciones comentadas. Sin embargo, en un futuro se intentará transformar en $-\text{Br}$ terminal en un $-\text{I}$ y ensayar posteriormente su reactividad en procesos de S_N que permitan acceder a intermedios sintéticos de utilidad.

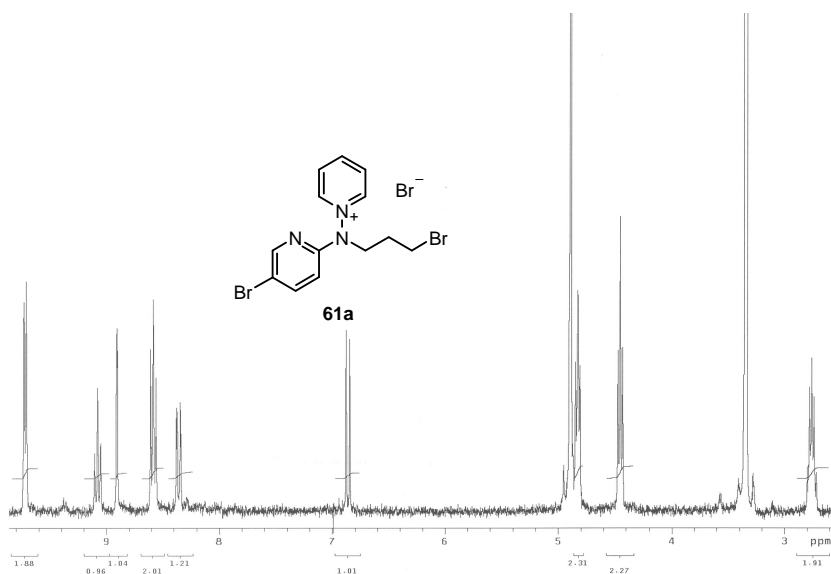
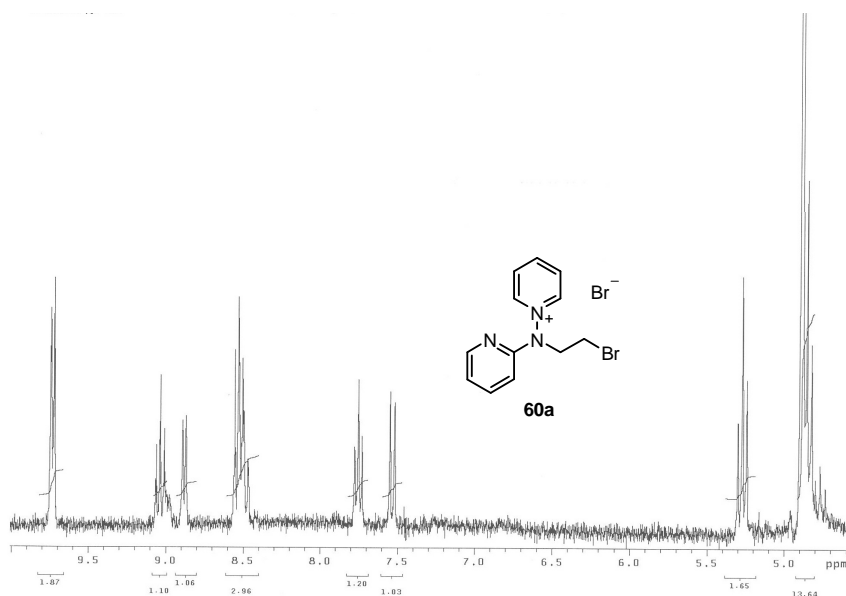
4.3.- Datos espectroscópicos de RMN de los bromuros de (ω -bromoalquil, piridinil)aminopiridinio.

En los compuestos **60** y **61** los cinco protones del anillo de piridinio aparecen con el desplazamiento químico y la multiplicidad esperados, si bien se observa un desapantallamiento algo más acusado que en otras sales de *N*-heteroarilaminopiridinio ya comentadas.

En cuanto a los anillos piridínicos no cuaternizados de los compuestos **60** y **61a** se observa que $H6'$ y $H4'$ son los protones que se encuentran a campo más bajo ($9.0 > \delta_H > 8.5$ ppm), mientras que $H3'$ y $H5'$ ($7.9 > \delta_H > 6.9$ ppm) son los más apantallados. En el caso de **61b** los 4H del anillo de benzotiazol aparecen, con la multiplicidad esperada, entre 8.2 y 7.6 ppm.

Los protones metilénicos unidos a N abarcan un rango amplio de δ , encontrándose entre 5.3 y 4.7 ppm en función de su proximidad al átomo de Br. El resto de los metilenos que aparecen en estos compuestos presentan los valores de δ y la multiplicidad esperados.

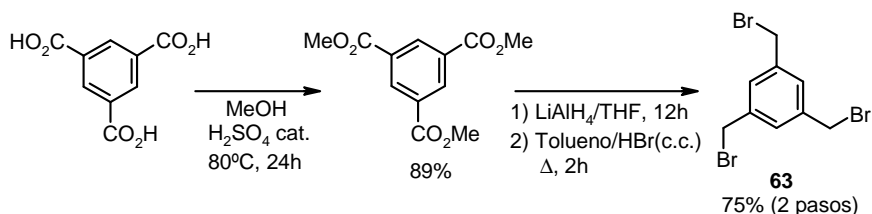
4.4.- Espectros representativos de los bromuros de [N-(ω-bromoalquil), N-(piridin-2-il)amino]piridinio.



5. Síntesis de poliaminas de geometría trigonal.

5.1.- Alquilación de *N*-(piridin-2-il)aminidas de piridinio con *tris*(bromometil)benceno.

Aunque actualmente el 1,3,5-*tris*(bromometil)benceno **63** está disponible en la mayoría de casas comerciales, fue sintetizado siguiendo un método sencillo y previamente puesto a punto en el grupo²⁸ (Esquema 3.26).



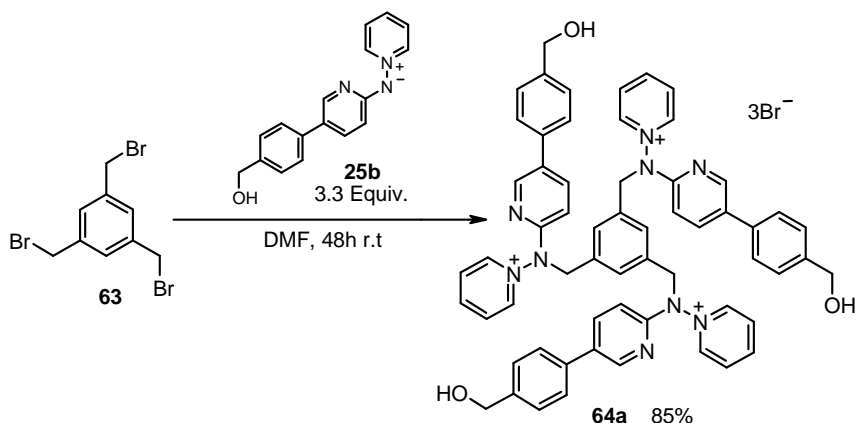
Esquema 3.26

Una vez preparado el compuesto **63** se intentó la sustitución de los tres átomos de Bromo con 3.3 equivalentes de la *N*-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **25b** (Esquema 3.27) usando acetonitrilo/DMF (7:3) como disolvente, en las condiciones descritas por nuestro grupo de investigación.²⁸

Cuando tras 12 horas de reacción se analizó el crudo por TLC se observó la completa desaparición del derivado halogenado **63** y de gran parte de la aminida de piridinio **25b**. Del estudio del espectro de ^1H -RMN del precipitado obtenido se pudo deducir que existían varios tipos de protones tanto piridínicos como bencílicos, lo que parece indicar que el sólido aislado estaba constituido por una mezcla de sales, derivadas probablemente de procesos de mono-, di- y trisustitución en el 1,3,5-*tris*-(bromometil)benceno.

La presencia de un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ en la aminida **25b** hace que las sales generadas en el proceso sean poco solubles en la mezcla de disolventes empleada, requiriéndose una mayor polaridad para mantener los productos en disolución y que la reacción pueda llegar a término. El empleo de metanol no es aconsejable, pues por su carácter prótico, rompería el enlace intramolecular de las aminidas de piridinio ($\text{C2(6)}-\text{H}\cdots\text{N}$), favoreciendo la alquilación en el N piridínico. Por lo tanto, se optó por eliminar el CH_3CN de la

reacción, empleando DMF como único disolvente. Así se logró mantener todas las sales en disolución, pudiendo obtener la trisal **64a** con un buen rendimiento (Esquema 3.27).



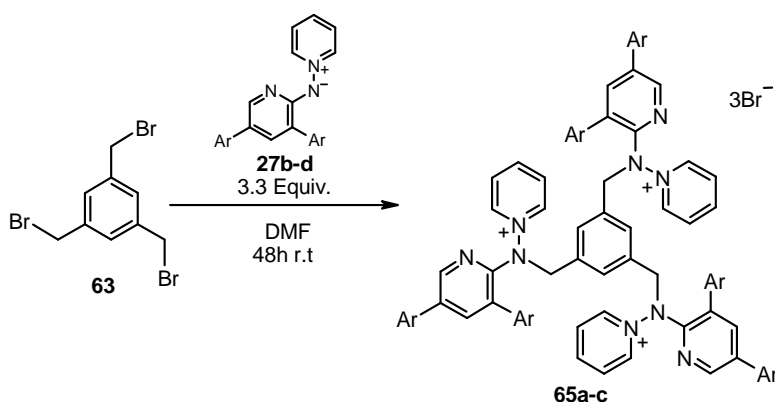
Esquema 3.27

El principal inconveniente de usar DMF como disolvente es que la sal **64a** no precipita en el medio de reacción, quedando en disolución junto al exceso de la aminida de piridinio **25b**. Para lograr la separación de ambos compuestos se aprovechó la elevada solubilidad de las aminidas de piridinio, moléculas neutras, en disolventes poco polares como son acetona, acetato de etilo o diclorometano, donde las sales de aminopiridinio son insolubles, para precipitar la trisal **64a**.

De todas las combinaciones estudiadas, los mejores resultados para la precipitación de la sal **64a** se lograron cuando se adicionó gota a gota una disolución, lo más concentrada posible, de la mezcla de reacción en dimetilformamida sobre acetona bajo fuerte agitación. De esta forma precipita la sal **64a** como un sólido amarillo que tras filtrarlo y lavarlo con acetona queda libre del exceso de aminida.

Una vez puesto a punto el método de trialquilación de la aminida de piridinio **25b**, se abordó la síntesis de otras sales, esta vez procedentes de las aminidas de piridinio **27b-d**, con dos restos arilo en el anillo piridínico (Esquema 3.28).

En el caso de la sal con 6 grupos hidroxilo **65a** el uso de acetona también resultó adecuado para su precipitación y para eliminar el exceso de aminida de piridinio; sin embargo en los casos que presentan sustituyentes más hidrofóbicos (**65b** y **65c**) las sales son más solubles en acetona, perdiéndose una cantidad apreciable de producto en los lavados. Este problema se evita en gran medida precipitando y lavando dichas sales con acetato de etilo, donde su solubilidad es mucho menor.



Esquema 3.28

Todos estos compuestos se obtienen como sólidos de colores claros, típicos de las sales de piridinilaminopiridinio y pueden llevar asociadas diversas cantidades de agua. Para ello, tras el filtrado y los correspondientes lavados son secados a vacío. Los rendimientos obtenidos en la alquilación de las aminidas de piridinio **27** se encuentran reflejados en la tabla 3.19.

Compuesto	Ar	Rdto. (%)
65a		80
65b		76
65c		87

Tabla 3.19.— Alquilación de las aminidas de piridinio **27b-d** con **63**.

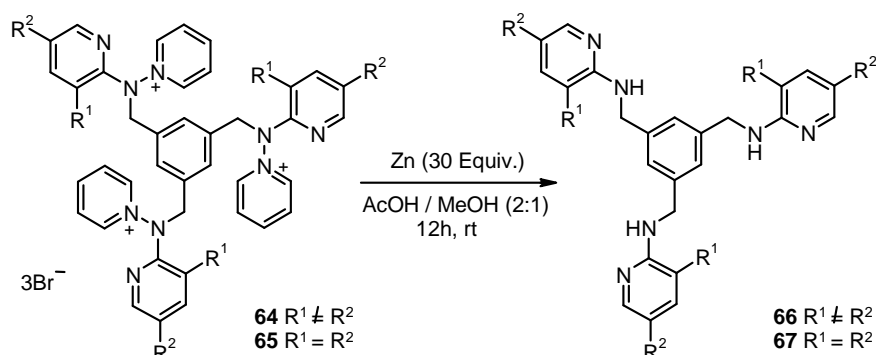
5.2.- Reducción de trisales.

La reducción múltiple de los enlaces N–N en las sales **64** y **65** permite el acceso a los 1,3,5-*tris*[(piridin-2-il)aminometil]-bencenos correspondientes **66** y **67**.

De los tres métodos descritos por nuestro grupo de investigación para la reducción de las sales de aminopiridinio, se decidió utilizar de nuevo el sistema metal-ácido: Zn/AcOH. En estas condiciones no es de esperar que los átomos de Cl en la trisal **65c** experimenten hidrogenólisis, puesto que estudios previos²⁷ sobre aminidas de piridinio halogenadas y sus derivados ponen de manifiesto que este proceso sólo tiene lugar sobre derivados bromados y yodados.

La escasa solubilidad de las sales **64** y **65** en ácido acético, probablemente debida tanto a su naturaleza iónica como a su elevado tamaño molecular, hizo necesaria la adición de metanol al medio de reacción.

El proceso de reducción se llevó a cabo disolviendo la correspondiente trisal en una mezcla AcOH–MeOH (2:1) y añadiendo seguidamente una proporción de 10 equivalentes de Zn por cada enlace N–N a reducir¹⁶⁷ (Esquema 3.29).

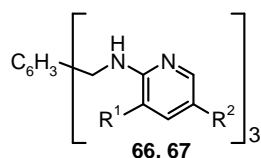


Esquema 3.29.- Reducción de las sales **64** y **65** a sus correspondientes *tris*(aminopiridinas) **66** y **67**.

El progreso de la reacción se puede controlar por TLC, puesto que la triamina generada presenta una fluorescencia muy característica bajo luz ultravioleta. Tras 12 horas la reacción se da

por finalizada, eliminándose a continuación el exceso de Zn sólido por filtración. De la evaporación de los filtrados se obtiene un residuo que contiene las triaminas como sus sales correspondientes. La liberación de las piridinilaminas se logra basificando con NaOH acuosa, que a continuación se extraen con AcOEt y finalmente se purifican por cromatografía en columna.

Las piridinilaminas se obtuvieron como sólidos blancos, excepto **67b**, que se obtuvo como un aceite incoloro. En la tabla 3.20 se reflejan los resultados obtenidos en la reducción de las sales de *tris*-piridinilaminopiridinio **64** y **65** según el esquema 3.29. Tal y como se esperaba el enlace C–Cl se mantuvo intacto en el proceso de reducción, obteniéndose la triamina **67c** con buen rendimiento.

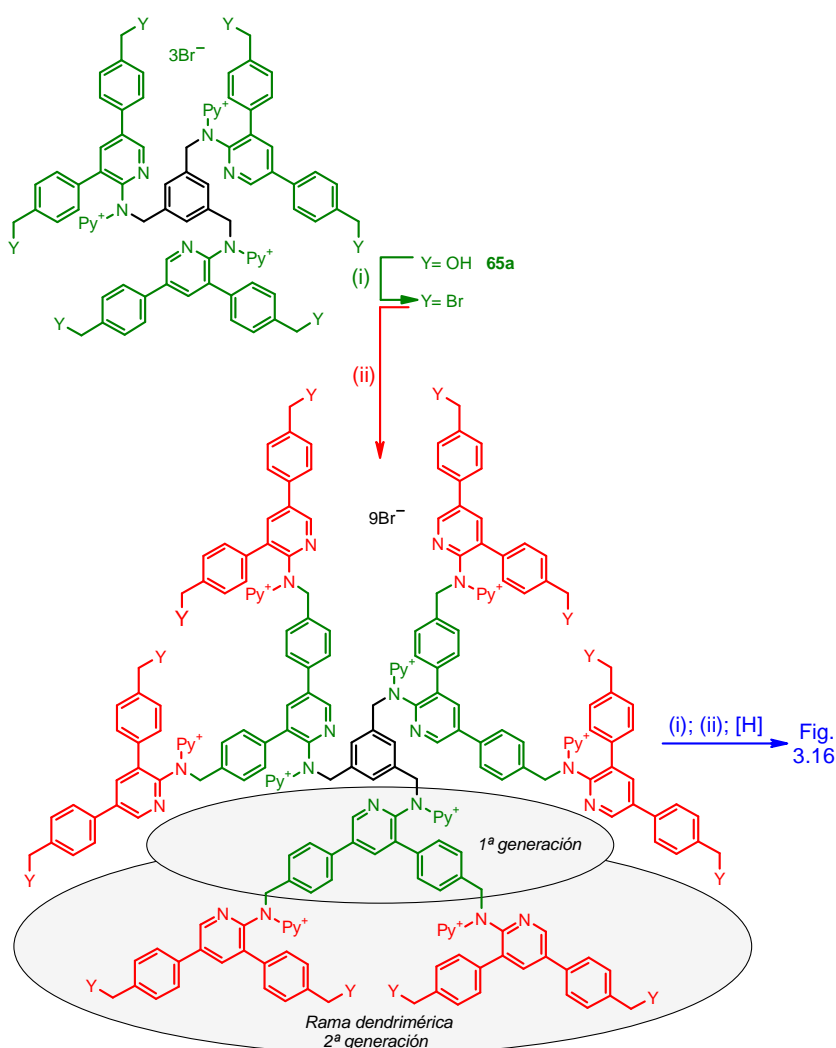


Compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
66	H		79
67a			71
67b			70
67c			75

Tabla 3.20.– Rendimientos en la síntesis de las triaminas **66** y **67**.

5.3.- Preparación de poliaminas ramificadas y dendrímeros con geometría trigonal.

Una vez preparadas con éxito y buenos rendimientos los bromuros de *tris*-piridinilaminopiridinio **64** y **65a**, que presentan tres y seis grupos hidroximetilfenilo respectivamente, se pensó en explorar su utilidad en la preparación de compuestos ramificados o dendrímeros, como los que se muestran en el esquema 3.30, que posterior reducción condujeran a poliaminas ramificadas como la que se muestra en la figura 3.16.



Esquema 3.30.- (i): bromación; (ii): alquilación; [H]: reducción.

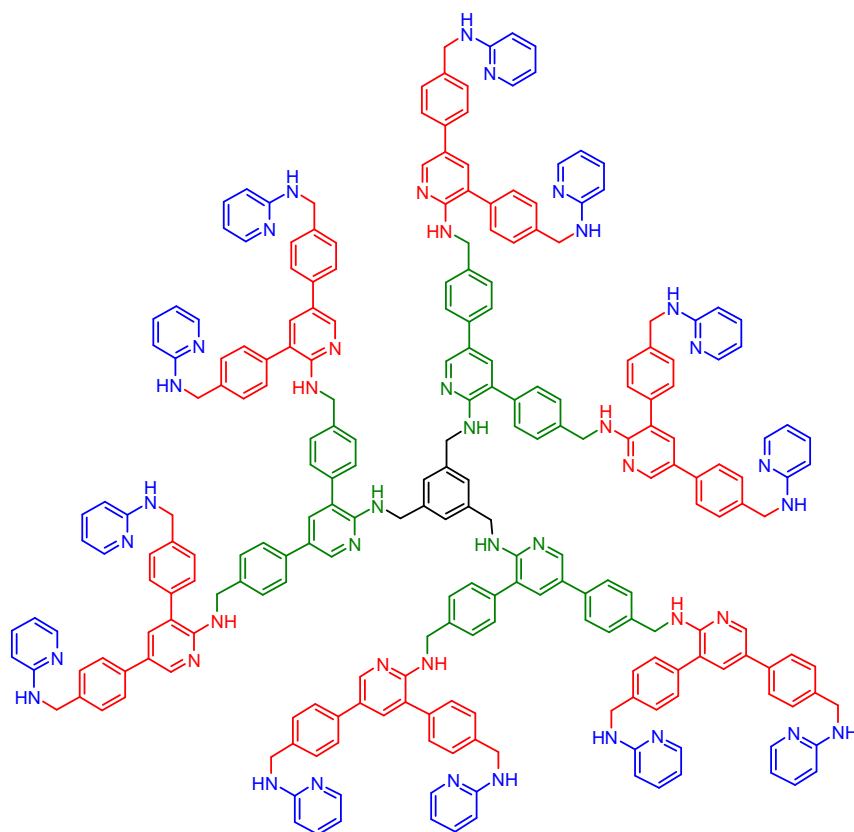


Figura 3.16: Representación de una poliamina dendrímica de 3^a generación procedente del esquema 3.30.

La preparación de la poliamina mostrada en la figura 3.16 se podría llevar a cabo de forma más rápida y eficiente en una síntesis convergente a partir de las ramas dendriméricas indicadas en el esquema 3.30. Para la preparación de estas ramas sería necesario transformar la aminida de piridinio **27b** en su análogo bromometilado; sin embargo esta idea se descartó debido a que este compuesto reaccionaría consigo mismo conduciendo a productos de oligomerización por sucesivas reacciones de alquilación entre los N imínicos y los restos $-\text{CH}_2\text{Br}$.

Por lo tanto se volvió a retomar la estrategia divergente mostrada en el esquema anterior. La aplicación de esta estrategia plantea el reto de conseguir conversiones cuantitativas, dado que todos los productos implicados son polisales y su separación y purificación entraña una gran dificultad.

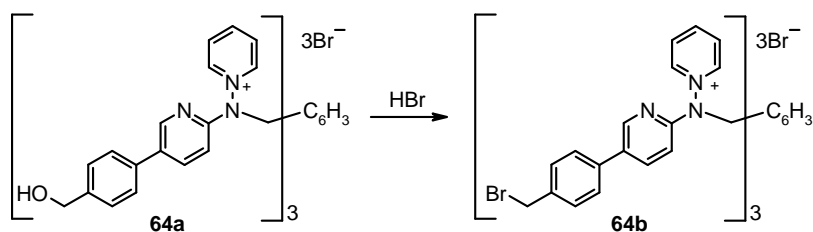
A pesar de que **65a** sería el sustrato adecuado para llevar a cabo la síntesis de la poliamina, se optó por hacer un estudio previo a partir de la sal **64a**, con el fin de encontrar condiciones de reacción adecuadas que posteriormente se extrapolaran a la síntesis del dendrímero.

Halogenación de la trisal **64a**.

La puesta a punto de un método de halogenación comenzó con la selección de un disolvente donde la trisal **64a** fuera totalmente soluble. Esto se consigue con DMF, MeOH y DMSO, pero el uso del disolvente hidroxílico se desestimó dado que el proceso buscado es la sustitución de un grupo $-OH$ por un halógeno.

Dado el buen comportamiento que presentan los bromuros de bencilo frente a la reacción de S_N con aminidas de piridinio, se decidió que lo más aconsejable es la sustitución de los $-CH_2OH$ por grupos $-CH_2Br$.

La transformación de la trisal **64a** en **64b** se abordó ensayando diversos métodos habituales de bromación, que se resumen en la tabla 3.21, donde a su vez se indican los resultados obtenidos. La utilización tanto de PBr_5 , como de Br_2 o NBS y fosfinas, y con independencia del disolvente empleado (DMF o DMSO) sólo condujo a escasas conversiones. Únicamente resultó satisfactorio el uso de HBr (48% v/v) que condujo a la obtención de la trisal **64b** de forma cuantitativa cuando se empleó sin diluir. En estas condiciones se observó una progresiva disolución de las sales según transcurre la reacción.



Esquema 3.31.– Preparación de la trisal bromometilada **64b**.

Disolvente	Método halogenación	Conversión (%)
DMF DMSO	NBS / PPh ₃ (4.8 equiv), 24h, rt.	<10
DMF DMSO	Br ₂ / PPh ₃ (12 equiv), 24h, rt.	<10
DMF	PBr ₅ (15 equiv), 12h, 60°C	24
AcOH	HBr c.c. (30% v/v)	69
—	HBr c.c. (48% v/v)	≈100

Tabla 3.21.— Transformación de $-\text{CH}_2\text{OH}$ a $-\text{CH}_2\text{Br}$ sobre **64a**.

La cuantificación de la conversión se realizó por resonancia magnética nuclear protónica en $\text{DMSO}-d_6$, comparando las intensidades relativas del total de los grupos $-\text{CH}_2-$ frente a los grupos $-\text{OH}$.

El tribromuro de 1,3,5-*tris*{*N*-[5-(4-bromometilfenil)-piridin-2-il], *N*-(piridin-1-io)aminometil}benceno **64b** se pudo aislar de la misma forma que las sales **64a** y **65**. Tras la evaporación del disolvente se disolvió el crudo obtenido en el mínimo volumen de DMF. La disolución así obtenida se añadió, gota a gota, sobre acetona bajo fuerte agitación, obteniendo un precipitado amarillo que tras filtración y sucesivos lavados con acetona se identificó como la sal **64b**. Este compuesto se utilizó en los primeros ensayos de alquilación de aminidas de piridinio sin purificación adicional.

Alquilación de **64b** con aminidas de piridinio.

Una vez obtenida la trisal trihalogenada **64b** el siguiente paso realizado fue su evaluación como agente alquilante frente a las aminidas de piridinio. El compuesto elegido para realizar los primeros ensayos fue **2**, al ser la aminida de piridinio más sencilla y asequible (Esquema 3.32). En la reacción se utilizaron 3.5 equivalentes de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2**, llevando a cabo el proceso en dimetilformamida y de forma análoga a otras reacciones de alquilación sobre sustratos similares.

El análisis por TLC certificó la completa consumición de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2** tras 12 horas de reacción; por lo que se procedió al aislamiento de las sales generadas empleando el mismo procedimiento utilizado previamente con las

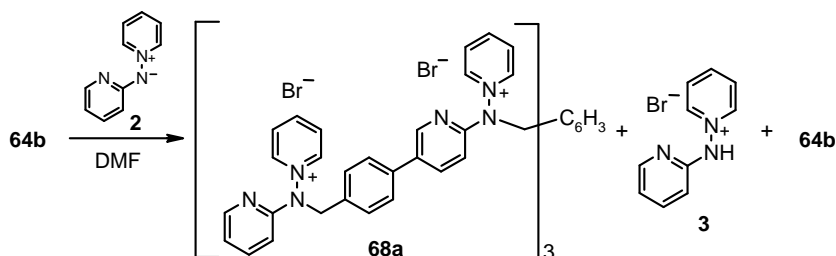
trisaes **64** y **65**: evaporación del disolvente y precipitado posterior de las mismas.

El sólido de color marrón obtenido se analizó por ^1H -RMN, mostrando que estaba constituido por una mezcla compleja de productos, en la cual se identificaron varios agrupamientos piridinio.

Algunas de las señales observadas parecían corresponder al bromhidrato **3** (Esquema 3.32) y efectivamente, la adición de NEt_3 al tubo de RMN produjo su transformación en la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2** de partida, sin alterarse el resto de las señales del espectro. También se identificaron señales correspondientes a la trisal de partida **64b** junto a otras de diversas sales de piridinio y que probablemente correspondan a productos de sustitución parciales de los grupos $-\text{CH}_2\text{Br}$ por la aminida de piridinio **2**, así como a la trisal deseada **68a** (Esquema 3.32).

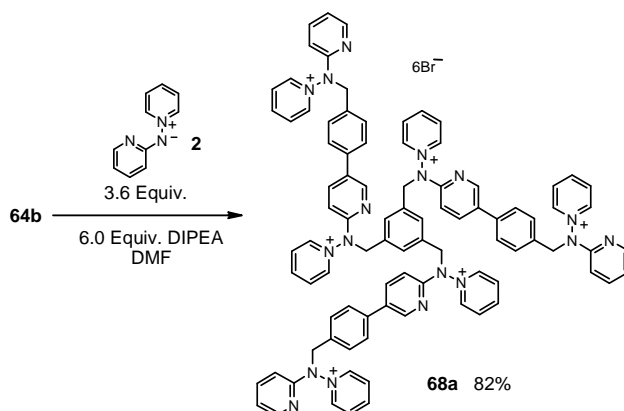
La aparición del bromhidrato **3** se explicaría por la protonación de la aminida de piridinio **2** debido a restos de HBr presentes en la trisal **64b**, procedentes de su síntesis y que no se consiguen eliminar en los lavados con acetona.

A la vista de estos primeros resultados se pensó en repetir el ensayo adicionando una base al medio de reacción para neutralizar el HBr asociado a la sal **64b**, así se mantendría la aminida de piridinio **2** neutra, permitiendo su alquilación. A fin de minimizar una posible reacción de S_N entre la base y la sal tribromada **64b** se eligió DIPEA, compuesto poco nucleófilo, como base y se empleó en exceso para asegurar la completa neutralización de los restos de ácido bromhídrico.



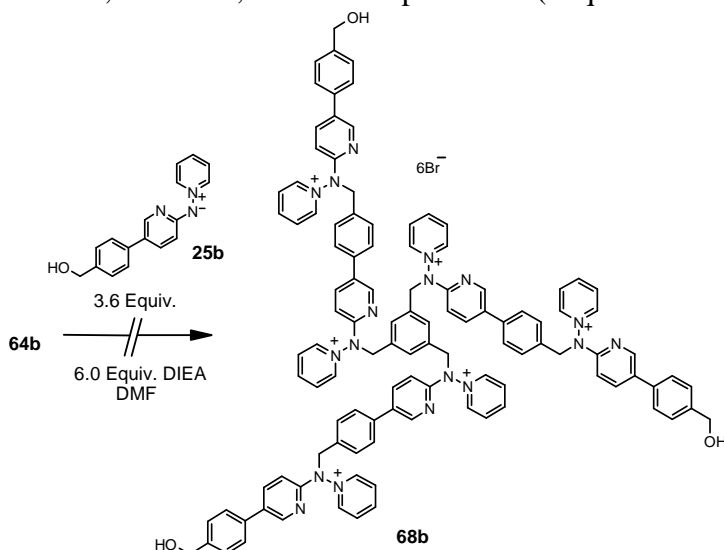
Esquema 3.32

Cuando, tras 72 horas de reacción, la aminida de piridinio **2** se había consumido prácticamente en su totalidad, se realizó el aislamiento de las sales tal y como se ha venido haciendo hasta el momento. El sólido formado se filtró y lavó exhaustivamente con acetona, eliminándose así tanto la aminida en exceso como las sales de amonio derivadas del DIPEA. De esta forma se pudo obtener satisfactoriamente la hexasal **68a** como un sólido de color marrón (Esquema 3.33).



Esquema 3.33.— Preparación del hexabromuro de aminopiridinio **68a**.

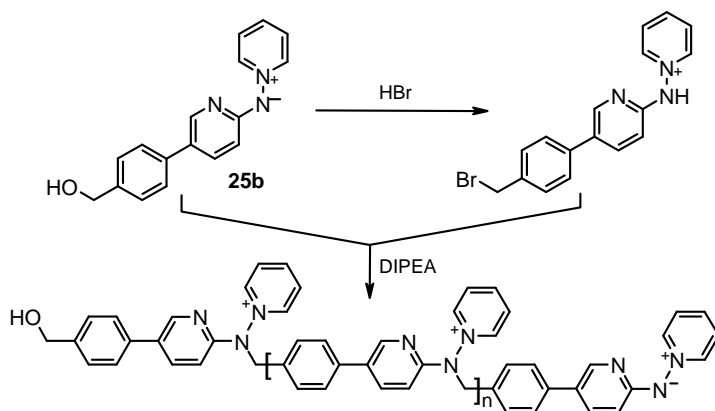
Cuando se intentó aplicar el mismo proceso a la síntesis de **68b**, por reacción de la sal **64b** con la aminida hidroximetilada **25b** se obtuvieron, de nuevo, mezclas de productos (Esquema 3.34).



Esquema 3.34

En los espectros de ^1H -RMN del crudo de la reacción mostrada en el esquema anterior, se detectaron señales de diferentes agrupamientos piridinio, así como de múltiples grupos CH_2N , lo que indica la formación de otras sales en las condiciones empleadas.

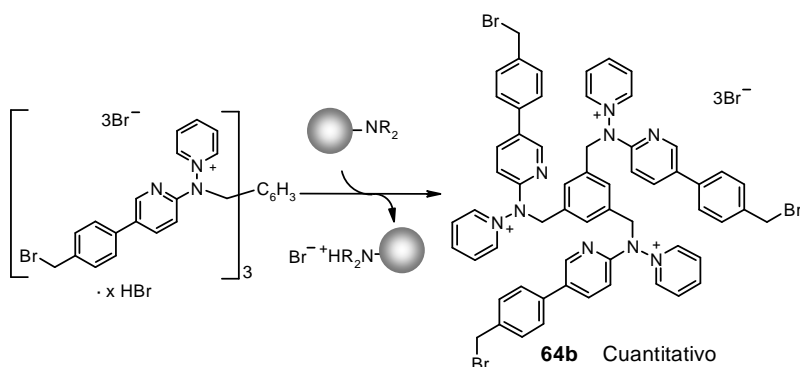
Dado el diferente comportamiento que se observa respecto el ejemplo anterior, y aunque no se dispone de pruebas experimentales adicionales, se piensa que se podrían estar formando especies poliméricas como las representada en el esquema 3.35 por reacción entre la aminida de piridinio **25b** y su correspondiente bromhidrato, que se podría generar en un proceso rápido con las trazas de HBr que probablemente existan en el medio de reacción a pesar de haber utilizado DIPEA como base.



Esquema 3.35.- Justificación de la aparición de otras especies de aminopiridinio en la preparación de **68b**.

Esta reacción inesperada no hubiese supuesto ningún problema en el caso de poder purificar la mezcla fácilmente, pero la purificación cromatográfica de estos productos es problemática, y la mejor opción es eliminar totalmente los restos de HBr de **64b** antes de proceder a la alquilación de **25b**.

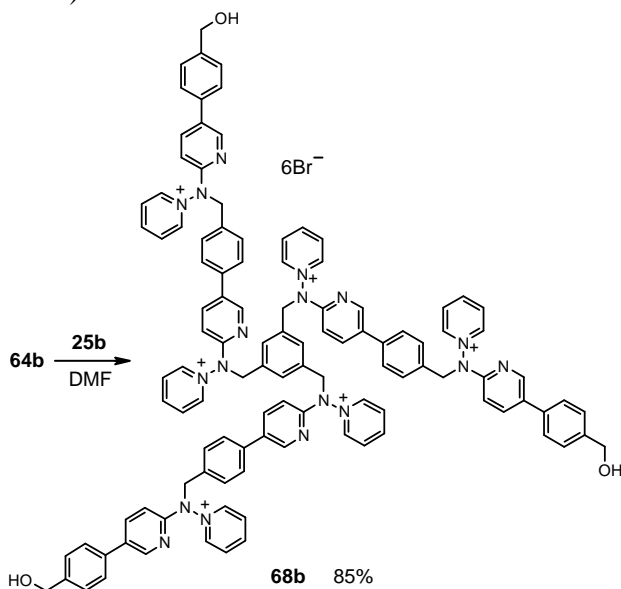
Los ensayos con bases inorgánicas (K_2CO_3 y NaOH) producían la contaminación del producto, por lo que se decidió utilizar otro tipo de base. Afortunadamente el uso de una resina de intercambio iónico con funcionalidad de amina terciaria (Amberlite IRA-68), que es fácilmente eliminable, permitió neutralizar el exceso de ácido sin contaminar el producto (Esquema 3.36).



Esquema 3.36

El procedimiento seguido para obtener **64b** libre de ácido consistió en disolver el crudo procedente de la evaporación del HBr en metanol, para seguidamente pasar esta disolución través de la columna cargada con la resina previamente acondicionada e hinchada, lavando con MeOH hasta arrastrar todo el producto. De esta disolución se aisló la trisal **64b** libre de ácido como un sólido amarillo.

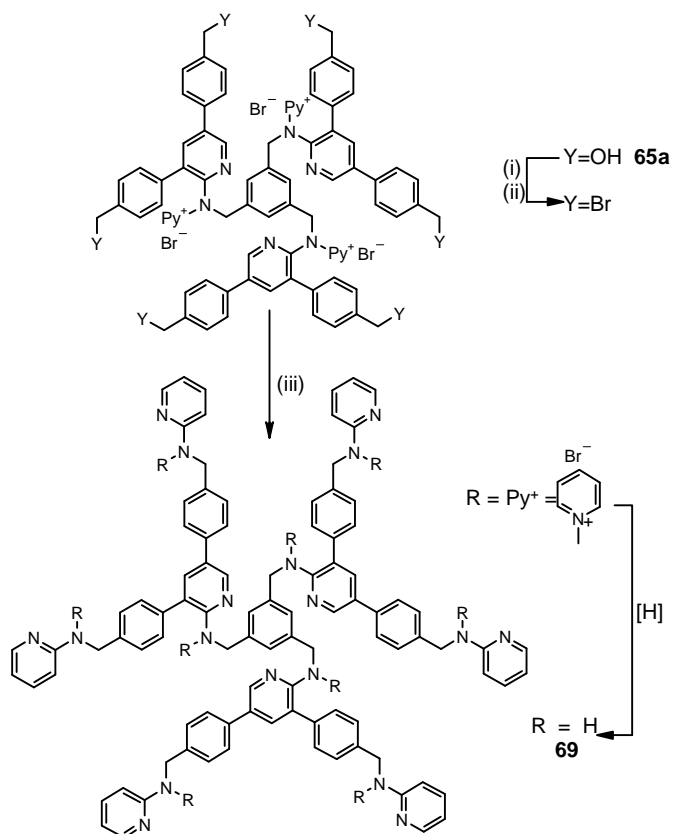
La alquilación de **25b** con la sal **64b** en DMF, permitió acceder al compuesto **68b**, que se aisló empleando el procedimiento ya comentado para otras polisales, como un sólido marrón (Esquema 3.37).



Esquema 3.37.

Preparación de estructuras dendriméricas a partir de **65a**.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, y purificación para las sales derivadas de **64a** se abordó la preparación de estructuras dendriméricas empleando la sal **65a**; la cual permitiría acceder al correspondiente sustrato hexabromado y posteriormente, a la correspondiente poliamina **69**, tal y como se propone en el esquema 3.38.



Esquema 3.38. (i): HBr (c.c.), 12h, r.t.; (ii): Amberlite IRA-68, MeOH; (iii): 7.0 Equiv 2 DMF, 72h r.t; [H]: reducción.

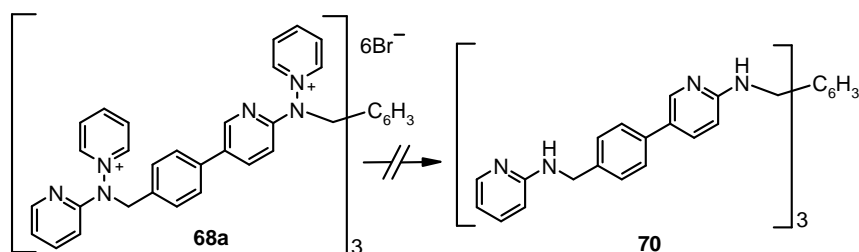
Las reacciones de halogenación y posterior alquilación sobre el compuesto **65a** transcurrieron de acuerdo a lo esperado cuando se emplearon las condiciones ya puestas a punto sobre **64a**. Sin embargo, el espectro de ^1H -RMN de los productos aislados, después del tratamiento con la resina de intercambio y tras la alquilación, carece de resolución adecuada para su interpretación, lo

que podría atribuirse a la existencia de distintas conformaciones plegadas adoptadas por estos compuestos en disolución. Ante la dificultad de purificación del material obtenido, se optó por someterlo a un proceso de reducción que condujera a la poliamina **69** que se purificaría posteriormente.

Cuando se intentó la reducción con el sistema metal ácido Zn–AcOH, tal y como se llevó a cabo sobre las trisales **64a** y **65**, no se obtuvo la hexa–amina buscada **69**. Se observó que la disolución mantenía el color típico de las sales como si no hubiese reaccionado; razón por la que se decidió volver al modelo más sencillo **68a** para estudiar si en el proceso de reducción ocurría lo mismo e intentar encontrar unas condiciones de reducción adecuadas.

Ensayos de reducción de la hexasal **68a**.

La reducción del compuesto **68a**, bajo las condiciones anteriores tampoco proporcionó su producto de reducción total **70**. En este caso se pudo identificar piridina como uno de los componentes de la reacción, lo que parece poner de manifiesto que la reducción tiene lugar, aunque probablemente de forma parcial, quedando algunos grupos piridinio sin reducir (Esquema 3.39).



Esquema 3.39.

Por ello, se realizó a una evaluación de los diferentes métodos de reducción disponibles para este tipo de sustratos. En todos los casos se utilizó MeOH como disolvente, a fin de mantener la trisal **68a** en disolución; pero en ninguna las pruebas se pudo obtener la poliamina buscada. Las diferentes condiciones ensayadas en el proceso que se muestra en el esquema 3.39, aparecen resumidas en la tabla 3.22.

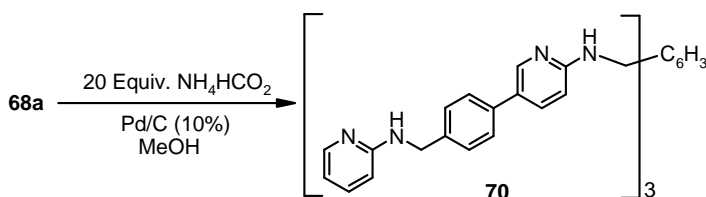
En los tres primeros ensayos no se detectó producto de reducción completa, ni fue posible la identificación de ningún intermedio de reducción. No obstante, en el último de los ensayos se pudieron detectar, por espectrometría de masas, trazas del producto totalmente reducido.

Reductor	Codisolvente	T ^a	Tiempo
AcOH– Zn	33% MeOH	r.t.	12h
MeOH – BEt ₃ (12 Eq.)	—	–30°C	18h
MeOH – BEt ₃ (12 Eq.)	10% H ₂ O	–30°C	16h
NHET ₃ HCO ₂ / Pt–C, MeOH	—	r.t.	12h

Tabla 3.22.– Condiciones de reducción ensayadas sobre **68a**.

Ante esta situación se decidió ensayar un método de reducción, similar al que ha conducido a la reducción total: un dador formal de H₂ como es formiato amónico y Pd–C seco (10%) como catalizador¹⁶⁸ (Esquema 3.40).

La reacción de reducción se llevó a cabo en metanol, adicionando seguidamente y bajo atmósfera inerte el formiato amónico y el catalizador de Pd. Veinticuatro horas de reacción no fueron suficientes para la reducción completa, por lo que se añadieron, en intervalos de 24 horas, iguales cantidades de formiato amónico y catalizador hasta la detección en TLC de una mancha fluorescente que podría corresponder a la de la amina buscada **70**.



Esquema 3.40.– Reducción de **68a** a la hexa-amina **70**.

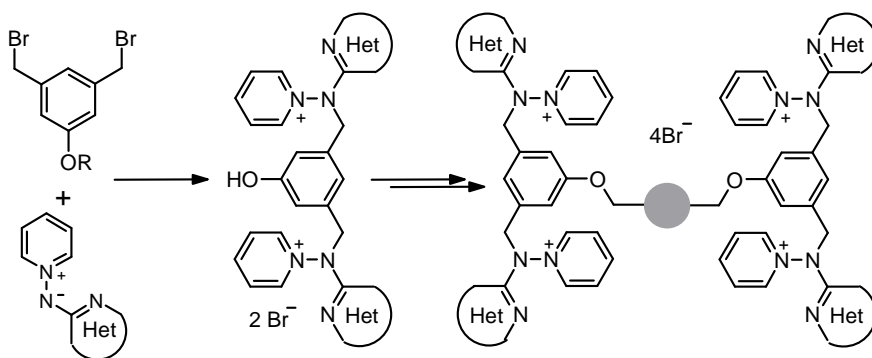
Tras eliminar los sólidos presentes por filtración, se realizó una cromatografía en columna en gel de sílice con acetona–MeOH (95:5) como eluyente. Como resultado, se pudo detectar por espectrometría de masas de alta resolución el 1,3,5-*tris*[*N*-(5-{4-[*N*-(piridin-2-il)aminometil]fenil}piridin-2-il)aminometil]benceno **70**, en una fracción con un escaso grado de pureza. Purificaciones adicionales no condujeron a los resultados esperados.

6. Síntesis de tetraminas a partir de *N*-aminidas de piridinio.

La limitación encontrada para la obtención de las hexaaminas junto con el éxito obtenido en la preparación de *tris*-piridinilaminas sustituidas, nos llevó a plantearnos la síntesis de tetraaminas, que posteriormente permitiesen acceder a productos de naturaleza dendrímica, uno de los objetivos de este trabajo.

La preparación de estas estructuras se puede llevar a cabo a partir de derivados del ácido 5-hidroxiisoftálico, ampliamente usado en la química de dendrímeros. Este sustrato presenta dos grupos carboxílicos, que se pueden transformar en restos bromometilo y un grupo fenólico, susceptible de alquilación, lo que permite tener en un único sustrato la ambivalencia necesaria para el propósito planteado.

En el esquema 3.41 se indica brevemente la manera en que las disales obtenidas por reacción entre del 3,5-*bis*(bromometil)-fenol, adecuadamente protegido, y aminidas de piridinio, se pueden utilizar como precursores de estructuras con mayor complejidad.



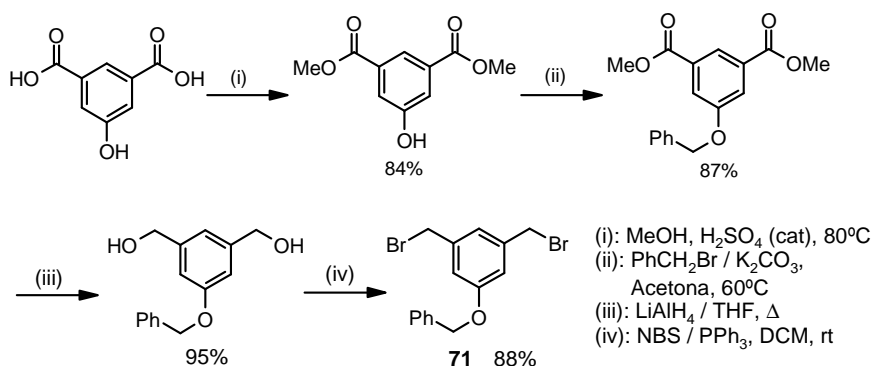
Esquema 3.41.– Esquema de síntesis de tetrasales a partir de aminidas de piridinio y ácido 5-hidroxiisoftálico.

6.1.- Sales basadas en 3,5-*bis*(bromometil)benciloxibenceno y 3,5-*bis*(bromometil)fenol: síntesis y reactividad.

Sales basadas en 3,5-*bis*(bromometil)benciloxibenceno

Síntesis del 3,5-*bis*(bromometil)benciloxibenceno **71**¹⁶⁹

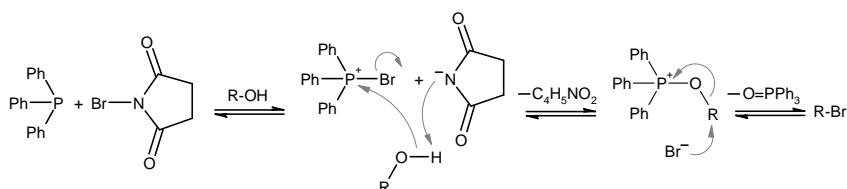
La síntesis del compuesto **71** se llevó a cabo a partir del ácido 5-hidroxiisoftálico en cuatro pasos: esterificación, bencilación, reducción y bromación, tal y como se resume en el esquema 3.42.



Esquema 3.42.- Ruta sintética hasta el compuesto **71**.

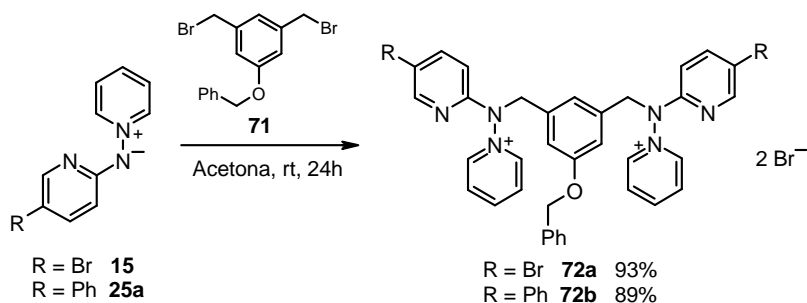
La primera etapa de la síntesis se llevó a cabo esterificando el diácido con metanol utilizando ácido sulfúrico como catalizador ácido, en un frasco cerrado y termostatzado a 80°C. Tras aislar el diéster, se realizó la alquiliación del grupo hidroxilo con bromuro de bencilo y K₂CO₃ en acetona. La reducción del 5-benciloxiisofthalato de dimetilo empleando LiAlH₄ en THF condujo con buen rendimiento al 3,5-*bis*(hidroximetil)benciloxibenceno, que tras una halogenación suave, a fin de mantener el intacto el grupo éter, empleando NBS y PPh₃ (Esquema 3.43) proporcionó el producto buscado **71** con un rendimiento global de los 4 pasos del 61%.¹⁶⁹

La protección del grupo fenólico como agrupamiento benciloxi- (Esquema 3.42) se realizó para evitar que en el medio básico de las reacciones de Suzuki, que se acometerían en etapas posteriores, tuviesen lugar desprotonaciones.

Esquema 3.43.– Mecanismo de halogenación con NBS y PPh_3 .

*Sales basadas en el 3,5-bis(bromometil)benciloxibenceno **71**: síntesis.*

El derivado dibromado **71** se empleó en la reacción de alquilación de las aminas **15** y **25a**, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de disales análogas.²⁸ En estas condiciones las sales **72** precipitan progresivamente en el medio de reacción. Una vez que por TLC se observó la consumición total del derivado dihalogenado y de gran parte de la amina de piridinio de partida, el sólido precipitado se filtra y se lava con acetona, proporcionando las sales **72** con excelentes rendimientos (Esquema 3.44).

Esquema 3.44.– Alquilación de *N*-(piridin-2-il)aminidas de piridinio funcionalizadas con el derivado dihalogenado **71**.

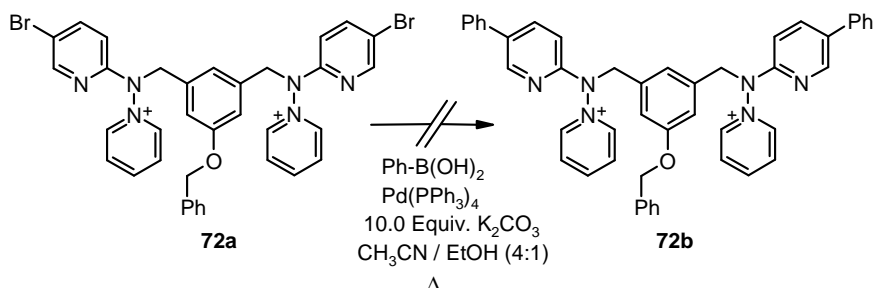
*Arilación de Suzuki sobre el dibromuro de 3,5-bis-[5-bromopiridin-2-il]aminometilpiridinio]benciloxibenceno (**72a**).*

La preparación de derivados de la sal **72a** a través de la reacción de acoplamiento de Suzuki, permitiría acceder a una serie de compuestos con distinta funcionalización a partir de ella como único sustrato.

A diferencia de la reacción de acoplamiento sobre bromoaminidas de piridinio, la imposibilidad de seguir la evolución de la reacción de acoplamiento por TLC, nos obligó a realizar su

seguimiento por ^1H -RMN. Por ello, se eligió el ácido fenilborónico para realizar el ensayo de arilación, ya que así el producto final de la reacción sería el compuesto **72b**.

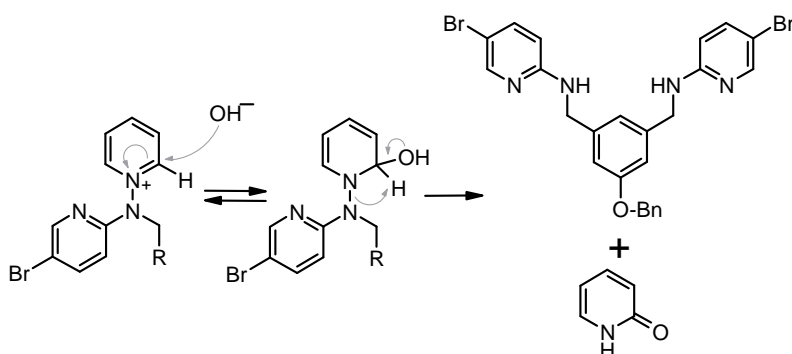
Para ensayar la reacción de Suzuki sobre **72a** se escogieron las condiciones que habían resultado adecuadas para la funcionalización de aminidas,¹⁶² con excepción del disolvente utilizado. Con el fin de conseguir la total disolución de las sales se sustituyó el tolueno por acetonitrilo (Esquema 3.45).



Esquema 3.45

De la reacción no se obtuvo el producto buscado, ni se pudo recuperar el dibromuro de 3,5-*bis*[(5-bromopiridin-2-il)amino-metilpiridinio]benciloxibenceno **72a** de partida, el cual se había descompuesto durante la reacción.

Una de las fracciones obtenida por cromatografía del crudo de reacción, permitió identificar la 2-piridona. Este compuesto debe de proceder del ataque de un grupo OH^- sobre las posiciones 2(6), electrónicamente más deficientes, del anillo de piridinio. Lógicamente, si en la reacción se generaba el compuesto *oxidado*: 2-piridona, tendría que existir algún compuesto derivado del otro fragmento de la sal **72a**. El análisis de otra fracción aislada del proceso evidenció la presencia del fragmento *reducido*: la diaminopiridina. Así se pudo postular el mecanismo que se muestra en el esquema 3.46 para la descomposición de la sal **72a** en el medio básico utilizado.



Esquema 3.46.– Mecanismo de descomposición de la sal **72a**.

Sales derivadas del 3,5-bis(bromometil)fenol: Síntesis y reactividad

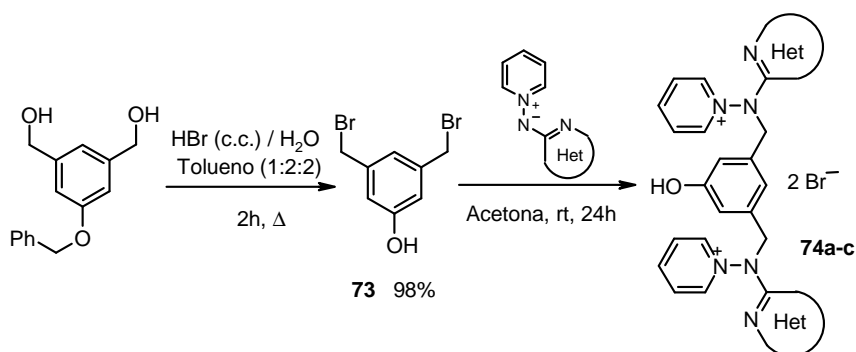
La idea inicial para introducir funcionalización por medio de la reacción de Suzuki sobre la sal **72a** se había descartado debido a la descomposición que tiene lugar en estas condiciones de reacción. Por ello se recurrió a preparar las disales, por el método habitual, utilizando aminidas de piridinio previamente funcionalizadas y el 3,5-bis(bromometil)fenol **73** (Esquema 3.47).

Síntesis de disales basadas en 3,5-bis(bromometil)fenol.

La preparación del 3,5-bis(bromometil)fenol **73** se llevó a cabo a partir del 3,5-bis(hidroximetil)benciloxibenceno preparado previamente, realizando una deshidratación e hidrólisis simultánea por tratamiento con ácido bromhídrico.

La reacción de alquilación de aminidas de piridinio con el compuesto **73** se llevó a cabo en las condiciones empleadas previamente;²⁸ pudiendo así obtener las disales **74a–c** con excelentes rendimientos, los resultados se reflejan en la tabla 3.23 (Esquema 3.47).

Experimentalmente, se encontró que el uso de **73**, con el grupo –OH libre, resulta adecuado para la alquilación de las aminidas de piridinio, no observándose la formación ni del fenóxido ni de la aminida protonada.



Esquema 3.47

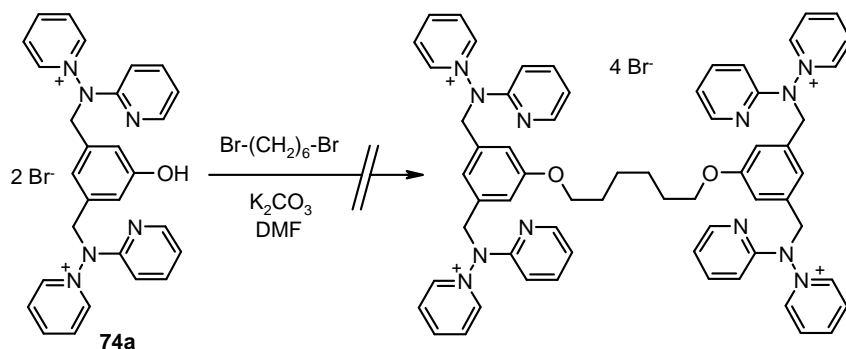
Heterociclo	Compuesto	Rdto. (%)
	74a	95
	74b	87
	74c	91

Tabla 3.23.– Preparación de las disales **74a–c**.

Reactividad de sales basadas en 3,5-bis(bromometil)fenol.

La reacción de *O*-alquilación del grupo fenólico libre en los compuestos **74** permitiría su uso como *building-blocks* para acceder a estructuras más complejas como las mostradas en el esquema 3.48.

La experiencia previa desaconsejó el uso de medios básicos en disolventes próticos, debido a la descomposición observada en estas condiciones sobre **72a**. Por ello el primer ensayo de *O*-alquilación se realizó en dimetilformamida anhidra con K_2CO_3 como base y 1,6-dibromohexano como agente alquilante. De este primer ensayo sólo se pudo recuperar la disal de partida **74a**, sin llegar a detectar la tetrasal buscada (Esquema 3.48).



Esquema 3.48

Otros ensayos con derivados halogenados más reactivos y/o bases más fuertes transcurrieron con idéntico resultado. Los ensayos realizados se muestran en la tabla 3.24.

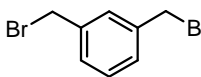
Bromoalcano	Disolvente	Base (Equiv.)	Temp.
Br-(CH ₂) ₆ -Br	DMF	K ₂ CO ₃ (4.0)	80°C
	MeOH	NaOMe (2.2)	r.t.
	DMF	NaH (2.2)	0° ⇌ 80°C
	DMF	NaOH (3.0)	80°C
	DMF	NaH (2.2)	0° ⇌ 80°C
Ph-CH ₂ Br /NaI	DMF	NaH (1.2)	0° ⇌ 100°C

Tabla 3.24.– Ensayos de alquilación sobre **74a**, preparación de tetrasales.

El hecho de que no se produjese la alquilación buscada, incluso con las bases más fuertes, indica que debe de existir otro efecto, intrínseco al compuesto **74**, que desvalezca la reacción de O-alquilación.

Considerando que la reacción de bases fuertes (caso de NaH o NaOMe) con las sales **74** debería generar el fenóxido cuantitativamente, se supone que ha de existir algún efecto que impida la sustitución del bromuro de alquilo por parte del átomo de Oxígeno.

Una posible explicación de la falta de reactividad se puede entender considerando que los H²(6) del anillo de piridinio tienen un cierto carácter ácido; por consiguiente la abstracción de un H⁺ en

la molécula puede dar lugar a múltiples equilibrios de protonación-desprotonación capaces de deslocalizar carga, resultando un intermedio poco reactivo frente a la reacción con electrófilos (Figura 3.17).

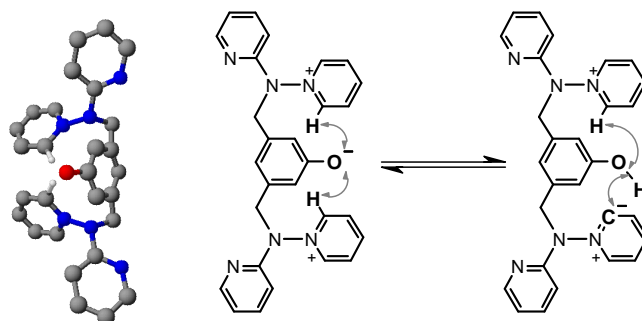
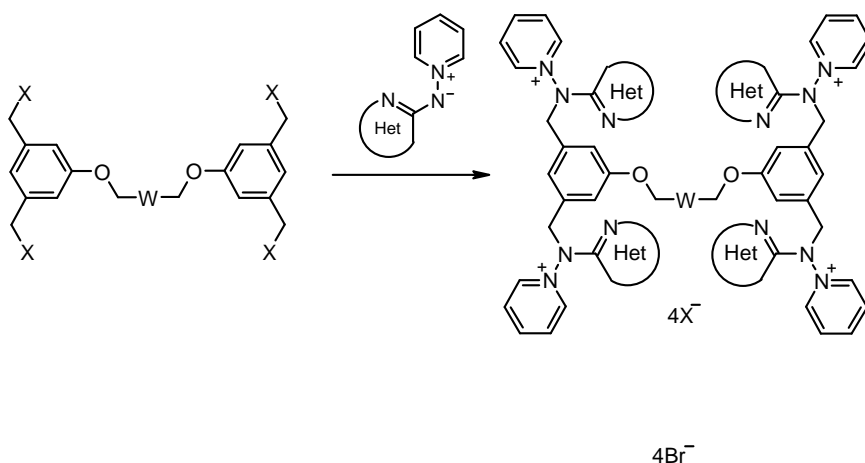


Figura 3.17.— Representación de la interacción intramolecular C2(6)···H···O postulada para **74a**.

Pero también habría que considerar si la formación de la tetrasal, que implica la aproximación de 4 cargas positivas, es o no favorable. Por ello se decidió preparar un agente tetra-alquilante, que permitiese demostrar si la preparación de tetrasales es factible, o por el contrario, las repulsiones electrostáticas son tan fuertes que no es posible generar estructuras con cuatro grupos piridinio en la misma molécula (Esquema 3.49).



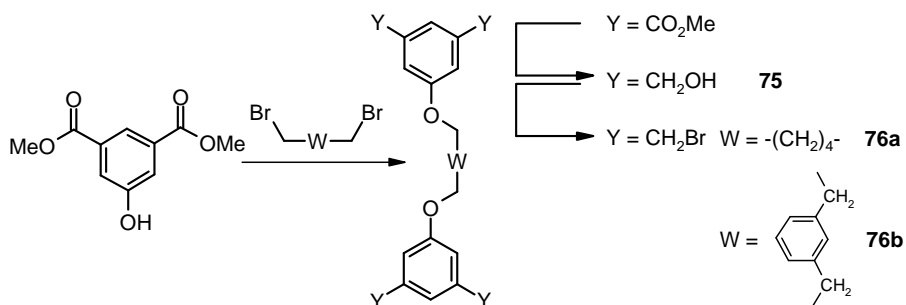
Esquema 3.49

6.2.- Síntesis de sales derivadas de *N*-(heteroar-2-il)aminidas de piridinio con 1,6-*bis*[3,5-*bis*(bromo metil)fenoxi]hexano y 1,3-*bis*[3,5-*bis*(bromometil)fenoximetil] benceno.

Síntesis de los derivados tetrabromados (76)

Debido a la buena reactividad que presentan los derivados bromados en los procesos de alquilación de las aminidas de piridinio, se eligieron como derivados halogenados de referencia los tetrabromuros **76**.^{167,170-174}

En el esquema 3.50 se representa, de forma resumida, la ruta sintética que conduce a los derivados tetrabromados **76** a partir del 5-hidroxiisofthalato de dimetilo. La reacción de este diéster con 1,6-dibromohexano o 1,3-*bis*(bromometil)benceno en las condiciones empleadas anteriormente para la síntesis del 5-benciloxiisofthalato de dimetilo (Esquema 3.42) permitió preparar los correspondientes tetraésteres, que posteriormente se redujeron con LiAlH_4 para obtener los tetra-alcoholes **75**.



Esquema 3.50

A partir del compuesto **75a** ($W = -(\text{CH}_2)_4-$), se pudo preparar, con un rendimiento medio, el derivado tetrahalogenado correspondiente **76a** al tratar el crudo procedente de la reacción de reducción con una mezcla de ácidos bromhídrico y sulfúrico (2:1) tal y como se describe en la literatura^{171,172} (Esquema 3.51).

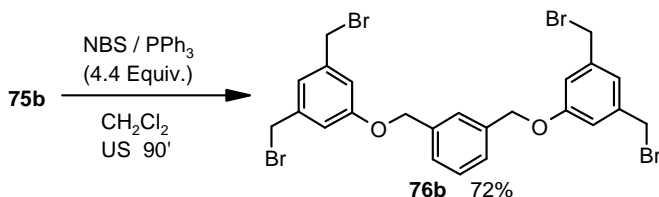
condujeron a buenos resultados en la preparación de **76b**. En la tabla 3.25 se recogen los ensayos realizados para la reacción de halogenación de **75b**.

Sistema Halogenante	Disolvente	Rdto(%).*
PPh ₃ / CBr ₄	CH ₂ Cl ₂ /DMF (10:1)	12
PPh ₃ / NBS	CH ₂ Cl ₂ /DMF (10:1)	17
PPh ₃ / CBr ₄ ^a	THF	36
PPh ₃ / CBr ₄	CH ₃ CN	44
DEAD / PPh ₃ / MeI ^{175,176}	THF	22
PPh ₃ / I ₂ / Imidazol ^b	THF	—

Tabla 3.25.— Reacciones de halogenación ensayadas sobre **75b**. (*): Conversión de los grupos –CH₂OH cuantificados por RMN. Condiciones de reacción 12h, r.t. ^(a): 10.0 Equiv. y 24h. ^(b): 0°C

El bajo rendimiento obtenido también en las reacciones de halogenación sobre **75b** con otros disolventes y con otras condiciones de reacción, nos hizo pensar en forzar la disolución del alcohol empleando ultrasonidos. Se escogió NBS/PPh₃, como sistema halogenante, pues anteriormente había proporcionado buenos resultados en la preparación de **71** (Esquema 3.42). La mezcla de reacción se preparó a 0°C, a fin de evitar un calentamiento excesivo, y seguidamente se aplicaron ultrasonidos.

En la reacción se observó la rápida disolución del alcohol **75b**, los análisis por TLC demostraron una notable velocidad de reacción, pues todo el material de partida se había consumido en, aproximadamente, 90 minutos. Tras dar la reacción por finalizada, el procesamiento de la reacción permitió obtener el compuesto **76b** con buen rendimiento¹⁶⁷ (Esquema 3.53).



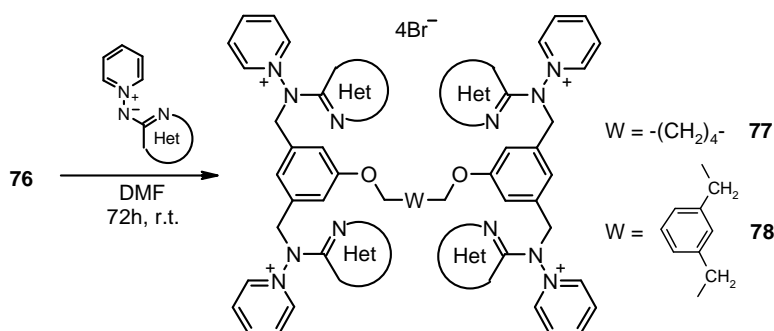
Esquema 3.53.— Síntesis de **76b** empleando ultrasonidos.

Espectros de RMN del 1,3-bis[3,5-bis(bromometil)fenoximetil]benceno (**76b**).



Alquilación de aminidas de piridinio con los derivados tetrabromados: Síntesis de tetrasales.¹⁶⁷

Una vez obtenidos los derivados tetrabromados **76** se emplearon en la alquilación de diferentes aminidas de piridinio bajo las condiciones de reacción previamente empleadas en la síntesis de las trisales (págs. 128–130). De este modo se pudieron obtener los tetrabromuros de heteroarilaminopiridinio buscados **77** y **78** con buen rendimiento (Esquema 3.54).



Esquema 3.54.— Preparación de tetrabromuros de *tetrakis*-heteroarilaminometilpiridinio (**77** y **78**).

La reacción se da por finalizada tras 72 horas de agitación a temperatura ambiente, procediendo seguidamente al aislamiento de las tetrasales generadas utilizando las condiciones optimizadas y ya comentadas previamente en esta memoria para purificar polisales. En este caso acetato de etilo como disolvente de precipitación, el sólido obtenido se filtra y se lava para proporcionar la tetrasal. En los casos de las sales procedentes de la *N*-(benzotiazol-2-il)aminida de piridinio **47** y la *N*-[4-(hidroximetil)fenilpiridin-2-il]aminida de piridinio **25b**, los lavados se realizaron con acetona debido a la baja solubilidad de las aminidas de piridinio en acetato de etilo.

Las sales derivadas de azinas (**77a,c** y **78**) se obtuvieron regioselectivamente, detectándose únicamente productos de *exo*-alquilación deseados, mientras que en el caso de **77b** se detectaron trazas de producto alquilado en el N del anillo de tiazol de la aminida **47**.

Las tetrasales preparadas se recogen en la tabla 3.26, junto con los rendimientos obtenidos. Todos estos compuestos se aislaron como sólidos marrones, a excepción de **77b**, de color amarillo.


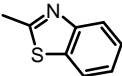
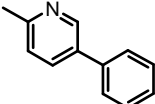
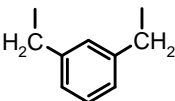

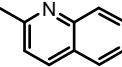
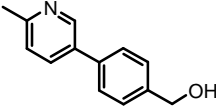
W	Heterociclo	Compuesto	Rdto. (%)
-(CH ₂) ₄ -		77a	85
		77b	84
		77c	90
		78a	87
		78b	84
		78c	70

Tabla 3.26.– Rendimientos obtenidos para las tetrasales **77** y **78**.

La posibilidad de preparar, con buenos rendimientos, las tetrasales **77** y **78** pone de manifiesto que la existencia de cuatro cargas positivas en el catión orgánico no impide su formación y que por tanto, el no poder preparar las tetrasales a partir de las correspondientes disales fenólicas **74** no parece deberse a un efecto de repulsión electrostática, sino a la escasa reactividad de la base conjugada de **74**, dificultando su reacción de alquilación (Figura 3.17, pág. 151).

6.3.- Reducción de tetrasales: Síntesis de *N*-heteroariltetraminas.

Como se viene observando a lo largo de esta memoria la reducción de mono-, di- y trisales resultantes de la alquilación de *N*-heteroarilaminas de piridinio conduce satisfactoriamente a las correspondientes heteroarilaminas,^{27,28} sin embargo, la extrapolación de la misma metodología a las hexasales no proporciona el resultado esperado.

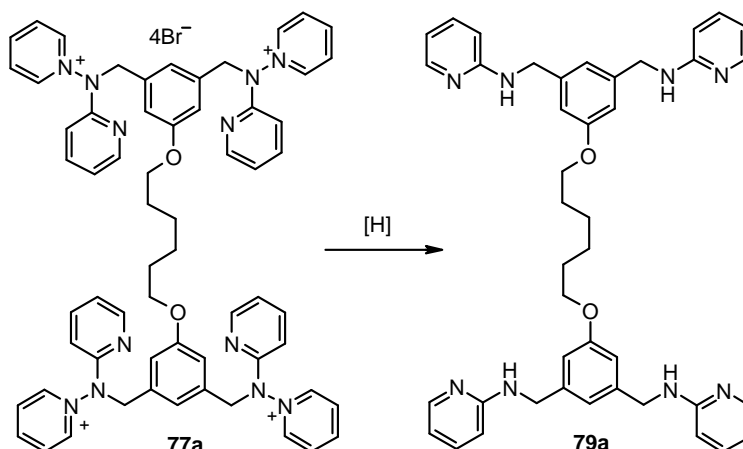
Con las tetrasales **77** y **78** la situación, en cuanto a tamaño molecular y polaridad, podría considerarse intermedia entre las trisales **64** y **65** y las hexasales **68**.

Como no existen datos previos sobre la reducción de tetrasales (**77** y **78**) se decidió hacer un estudio comparativo de los métodos previamente descritos^{27,33} para la reducción de las sales de *N*-alquil, *N*-heteroarilaminopiridinio.

Con independencia del método que se pudiera elegir, en todos ellos se apreciaba, *a priori*, una limitación común, la baja solubilidad de las tetrasales:

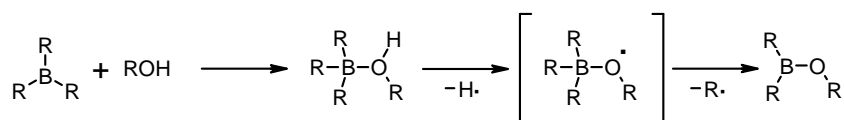
- En la reducción con Pt–C y formiato de trietilamonio en acetonitrilo, la solubilidad está restringida a mono y disales y a las trisales menos polares.²⁸
- Empleando el sistema Zn / AcOH no es posible la reducción de trisales a no ser que se aumente la polaridad del medio de reacción por la adición de MeOH (pág. 131).¹⁶⁷
- A pesar de que las sales son bastante solubles en disolventes hidroxílicos, aunque el EtOH no las disuelve completamente, por lo tanto el uso de BEt₃ en EtOH, también presenta limitaciones.¹⁶⁷

Por ello, los primeros ensayos para la reducción de las tetrasales **77** y **78** se encaminaron a la búsqueda de unas condiciones, ligeramente modificadas, para que utilizando alguno de los métodos anteriores se pudiese producir la reacción. En todos los casos se eligió el compuesto **77a** como modelo (Esquema 3.55).



Esquema 3.55

En las reducciones que emplean un sistema metal-ácido o el formiato de trietilamonio con catálisis de Pt se genera H_2 que actúa de reductor. El mecanismo de reacción postulado para la reducción utilizando el sistema alcohol- BEt_3 ⁶⁰ indica que se pueden generar radicales $H\cdot$ que actuarían como reductores (Esquema 3.56). En principio un cambio de EtOH por MeOH, donde **77a** es más soluble, no afectaría a este proceso de reducción.

Esquema 3.56.— Mecanismo de liberación de $H\cdot$ por el sistema alcohol-trialquilborano

El ensayo de la reducción con MeOH- BEt_3 permitió obtener la tetra-amina **79a**, con conversiones próximas al 80% (HPLC-MS) aunque acompañada de múltiples subproductos.

La posible coordinación del ácido de Lewis al fragmento de aminopiridina complica la purificación de **79a**, que se acometió tratando con NaOH el bruto de reacción y extrayendo posteriormente, de dicha disolución acuosa, **79a** con AcOEt. Las impurezas restantes presentes en esta fase orgánica se pudieron eliminar, en parte, extrayendo la amina con ácido, basificando y extrayendo de nuevo con AcOEt. Finalmente, el 1,6-bis{3,5-bis[N-

(piridin-2-il)aminometil]fenoxi}hexano **79a** se aisló puro tras una cromatografía en columna, aunque con escaso rendimiento.

Se realizó otro ensayo en presencia de H₂O, para determinar si se afectaba la conversión con el aumento de la polaridad. Efectivamente, se alcanzaron conversiones del 90% aunque los problemas en la purificación eran los mismos.

El sistema reductor AcOH-Zn, a pesar de ser incompatible con grupos fácilmente reducibles (-Br, -I o -NO₂) sería adecuado para las tetrasales **77** y **78**. Cuando se llevó a cabo la reducción de **77a**, en presencia de MeOH, se pudo obtener la tetra-amina **79a** buscada con buenos rendimientos (85% por HPLC-MS). Además, no se observan excesivos subproductos acompañando a la tetra-amina, lo que facilita su purificación.

La combinación entre la buena conversión obtenida y escasez de productos secundarios en el bruto de reacción nos llevaron a elegir este último método como el más adecuado para la reducción de tetrasales de aminopiridinio.

Los resultados obtenidos en la reducción de **77a** bajo las tres condiciones evaluadas se recogen en la tabla 3.27.

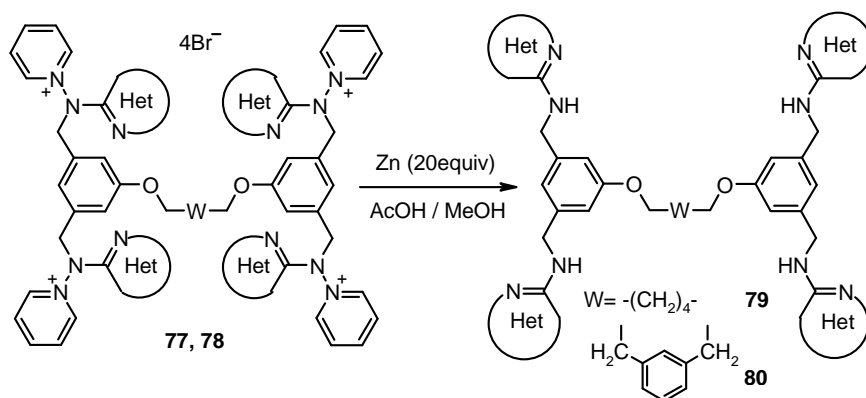
Condiciones	Procesado	Conversión*(%)
MeOH		
BEt ₃ (12 Equiv)	Extracción con NaOH(10%) y AcOEt	81
-30°C, 18h	Formación clorhidrato con HCl (10%)	
MeOH (10% H ₂ O)	Basificar y extraer con AcOEt	
BEt ₃ (12 Equiv)	Cromatografía	90
-30°C, 16h		
AcOH-MeOH (2:1)		
Zn (10 Equiv.)	Extracción con NaOH(10%) y AcOEt	85
r.t., 12h	Cromatografía	

Tabla 3.27.- Resultados y condiciones para la reducción de **77a**.

(*) Determinado por HPLC-MS.

La purificación de las tetra-aminas se hizo eliminando los restos de Zn por filtración, evaporando el disolvente, liberando la amina con NaOH acuosa para finalmente realizar una cromatografía en columna, que proporciona las aminas **79** y **80** como sólidos blancos.

Los rendimientos obtenidos en la reducción de las tetrasales **77** y **78** según el esquema 3.57, se recogen en la tabla 3.28.



Esquema 3.57

W	Heterociclo	Compuesto	Rdto. (%)
-(CH ₂) ₄ -		79a	85
		79b	68
		79c	74
		80a	79
		80b	89
		80c	73

Tabla 3.28.– Rendimientos obtenidos en la preparación de las *tetrakis*-heteroarylaminas **79** y **80**.

7. Datos espectroscópicos de RMN de polisales y sus poliaminas derivadas.

En los espectros de ^1H -RMN, registrados en CD_3OD , de las sales de piridinio **64**, **65**, **72**, **74**, **77** y **78**, se observa una gran similitud en los parámetros magnéticos correspondientes a las señales de los sistemas heterocíclicos análogos. En la figura 3.18 se muestra la numeración empleada para el estudio de RMN de estos compuestos.

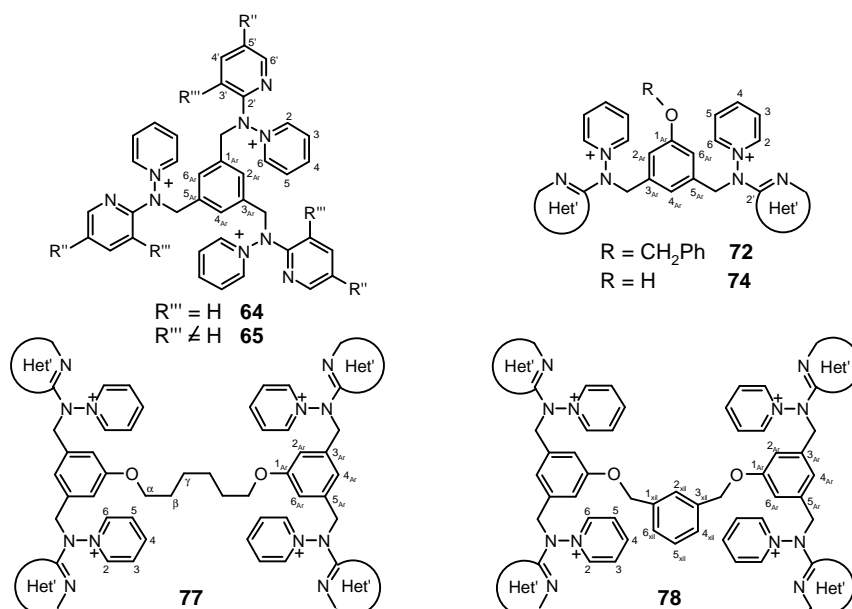


Figura 3.18

En los bromuros de piridinilaminopiridinio sin sustitución en la posición 3'- del anillo de piridina: **64**, **72**, **74a,c**, **77a,c** y **78a,c**, se aprecia un desapantallamiento de los protones de dicho anillo, en comparación con la aminida precursora, más acusado en la posición 3'- ($\Delta\delta \sim 0.7\text{ppm}$); probablemente originado por la pérdida de densidad electrónica tras la cuaternización (Figura 3.19). En estas sales, los protones del anillo de piridinio también se presentan más desapantallados que en las aminidas de piridinio precursoras. Este efecto es del orden de 0.5 ppm para $H_2(6)$ y $H_3(5)$ y algo mayor, en torno a 0.7 ppm para H_4 . El rango de δ (ppm) en el que se observan los 5 protones del anillo de piridinio es de 9.3–9.2 ppm para $H_2(6)$, 8.8–8.7 ppm para H_4 y 8.3–8.2 para $H_3(5)$. Las constantes de

acoplamiento son del mismo orden que las encontradas en las aminidas precursoras.

Los compuestos **65**, sustituidos también en la posición 3' del anillo de piridina, presentan una menor variación de los valores de δ del agrupamiento piridinio cuando se comparan con los de sus aminidas precursoras: el desapantallamiento en *H4* es del orden de 0.4 ppm mientras que en *H2*(6) es tan sólo de 0.2–0.1 ppm y apenas se observa variación en los *H3*(5). Este efecto puede ser atribuido a la elevada congestión estérica de la molécula, que la obliga a adoptar un plegamiento en el que los protones 2 y 6 del anillo de piridinio puedan sufrir un efecto anisotrópico apantallante por parte algún resto aromático, algo similar a lo comentado en el caso de la sal **55e** (figura 3.13, pág. 110). Los dos protones del anillo de piridina se encuentran, en los compuestos **65**, más desapantallados que en las aminidas precursoras **27**.

Sin embargo, mientras que *H6'* aparece a un valor análogo al encontrado en otras sales con sustitución similar en 3', el protón *H4'*, flanqueado por dos restos aromáticos se encuentra alrededor de 0.5 ppm más apantallado.

En la figura 3.19 se muestran los valores promedio de los desplazamientos químicos en los sistemas heterocíclicos presentes en las sales de (piridin-2-ilamino)piridinio así como en las aminidas de piridinio precursoras.

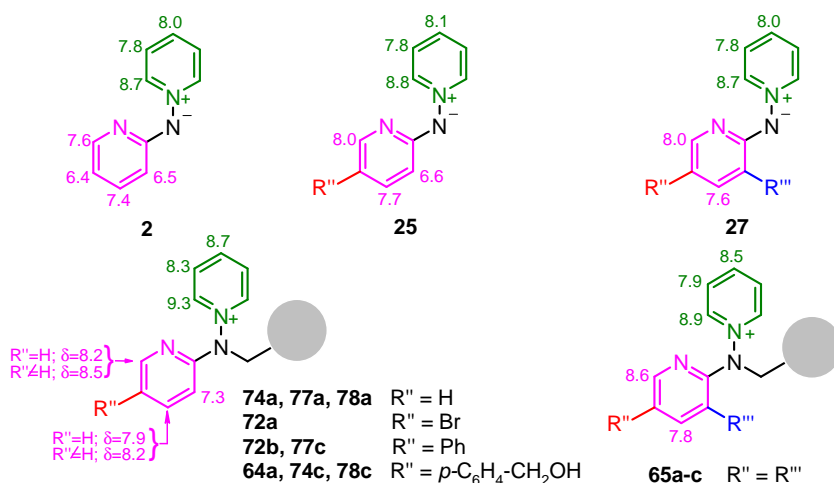


Figura 3.19

Para las sales que presentan restos heterocíclicos no piridínicos **74b** y **77b** (benzotiazol) y **78b** (quinolina), las señales correspondientes a los protones de los anillos de piridinio se encuentran en el rango de valores de δ habitual y los cuatro protones del anillo benzo- fusionado aparecen entre 8.0 y 7.3 ppm con la multiplicidad típica para este tipo de sistema.

Los protones de los diferentes sistemas aromáticos no heterocíclicos presentes en estas sales muestran unos valores de δ habituales y aparecen con las multiplicidades y valores de la constante de acoplamiento análogos a los encontrados en sus aminidas de piridinio precursoras. Los agrupamientos metilénicos contiguos al *N* presentes aparecen como singletes en un intervalo entre 5.2 y 5.5 ppm.

En las sales **72**, **74**, **77** y **78** los protones nombrados como $H_{2Ar}(6_{Ar})$ y H_{4Ar} constituyen un sistema AX_2 , observándose en algunos casos, la pequeña constante de acoplamiento, $^4J \approx 1.0\text{--}1.5$ Hz entre ellos. Los valores de los desplazamientos químicos de estos protones se reflejan en la tabla 3.29, son muy uniformes salvo en las sales **74**, donde la sustitución en $C1_{Ar}$ es un grupo hidroxilo y el apantallamiento es algo mayor.

Compuesto	Sustitución	$\delta H_{2Ar}(6_{Ar})$	H_{4Ar}	$\Delta\delta$ (ppm)
72a	O-CH ₂ -Ph	7.05	7.19	0.14
72b	O-CH ₂ -Ph	7.10	7.25	0.15
74a	OH	6.69	6.93	0.24
74b	OH	6.92	7.25	0.33
74c	OH	6.74	7.00	0.26
77a	O-(CH ₂) ₆ -O	7.00	7.20	0.20
77b	O-(CH ₂) ₆ -O	7.19	7.16	0.03
77c	O-(CH ₂) ₆ -O	7.04	7.25	0.21
78a	O- <i>m</i> -Xil-O	7.11	7.18	0.07
78b	O- <i>m</i> -Xil-O	7.15	7.28	0.13
78c	O- <i>m</i> -Xil-O	7.10	7.13	0.03

Tabla 3.29

En los espectros de ^{13}C -RMN de las polisales se observa, de nuevo, un desapantallamiento en algunas señales respecto de sus aminidas precursoras. En el anillo de piridinio los carbonos más

afectados son C4 ($\Delta\delta \approx 8$ ppm) y C2(6) ($\Delta\delta \approx 5$ ppm). En el anillo de piridina es C6' el carbono que más aumenta su desplazamiento químico ($\Delta\delta \approx 3$ ppm); por el contrario en el carbono cuaternario C2' se aprecia un apantallamiento ($\Delta\delta \approx 8$ ppm) quizás originado por un cambio en el N exocíclico de una hibridación sp^2 en la aminida a una sp^3 en la sal.

Una comparación entre los valores de δ encontrados para los carbonos más representativos de las sales **64a**, **72b**, **77c** y **78c** y de sus aminidas precursoras **25a** y **25b** se observa en la tabla 3.30.

Compuesto	δ C2'	δ C2(6)	δ C6'	δ C4	δ C3(5)
25a	164.9	144.9	144.5	137.7	128.5
72b	157.3	149.6	147.1	149.1	130.4
77c	157.4	149.7	147.1	149.2	130.5
25b	164.9	144.8	144.6	137.8	128.5
64a	157.1	149.6	147.0	149.1	128.8
78c	157.3	149.6	147.0	149.1	128.8

Tabla 3.30

En cuanto al resto de señales que aparecen en los espectros de ^{13}C -RMN se encuentran dentro del rango de valores esperados.

Los espectros de todas estas sales arrojan los valores de desplazamiento químico parecidos entre sí, independientemente de que hayan sido registrados en CD_3OD o $\text{DMSO}-d_6$.

En las polipiridinilaminas **66**, **67**, **79** y **80** la ausencia del anillo cuaternizado hace que las señales correspondientes al sistema de piridina se desplacen a campos más altos, produciéndose en algunos casos, solapamiento con las señales de otros núcleos aromáticos.

En la figura 3.20 se muestran las diferentes polipiridinilaminas estudiadas, así como la numeración empleada para el estudio de sus espectros de RMN. Nótese que del mismo modo que en el caso de los compuestos **56**, en todas estas poliaminas, el anillo heterocíclico es el que está numerado sin primas, y los restos arilos numerados con prima para la sustitución en 5'- y doble prima para la sustitución en 3'-.

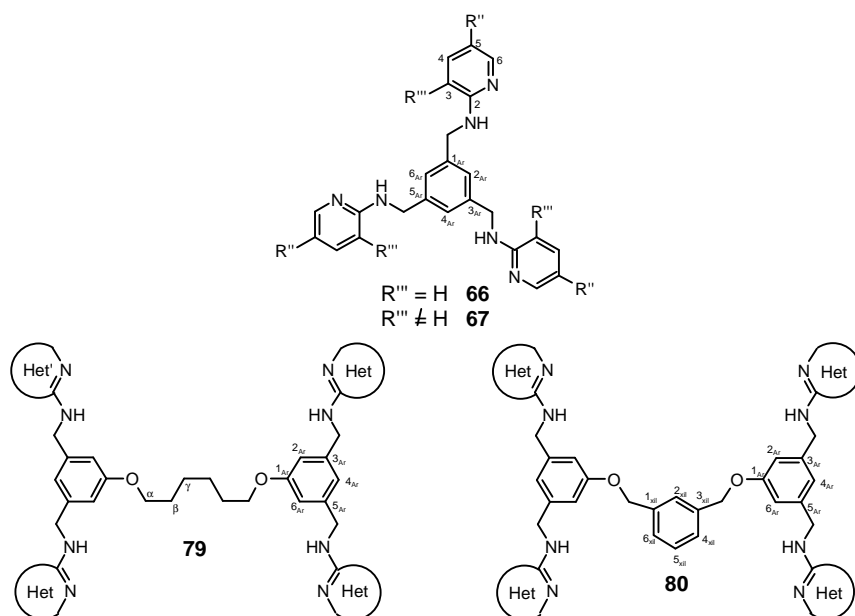


Figura 3.20

En los espectros de ^1H -RMN correspondientes a todas las poliaminas obtenidas se observa un apantallamiento en el sistema heterocíclico respecto a sus sales precursoras. En concreto en las aminas **66a**, **79a,c** y **80a,c** los apantallamientos observados en los protones del anillo de piridina son del orden de 0.2 ppm para H_6 , 0.4 ppm para H_4 y 0.7 ppm para H_3 .

El resto de protones aromáticos, no heterocíclicos, se encuentran dentro del intervalo de valores habituales entre 7.5 y 7.1 ppm, apareciendo con la multiplicidad esperada en cada caso.

Los grupos NH aparecen en distintas regiones del espectro en función del disolvente empleado. En los espectros de ^1H -RMN registrados en $\text{DMSO}-d_6$ $\delta \sim 7.1$ ppm, en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ $\delta \sim 6.2$ ppm, mientras que si el disolvente elegido es CDCl_3 aparecen a $\delta \sim 5.0$ ppm, aunque mucho más ensanchadas. Independientemente del disolvente escogido se encuentra una constante de acoplamiento con los protones del grupo metilénico de $^3J \sim 6.0$ Hz.

En la figura 3.21 se muestran los valores de δ_{H} más significativos para las poliaminas **66a** y **67b** junto con los de sus sales y aminadas precursoras.

De los espectros de ^{13}C -RMN se pueden obtener pocos datos significativos, puesto que existen muchas señales solapadas y esto dificulta la asignación.

De nuevo se encuentra el carbono $C2$ de las piridinilaminas como uno de los más desapantallados (154–158 ppm); aunque son los carbonos directamente unido a O ($C1_{Ar}$) los que aparecen a campo más bajo, encontrándose a más de 160 ppm. En los compuestos con piridina aparecen como carbonos más apantallados $C3$ y $C5$ (si no está sustituido), encontrándose en torno a los 110 ppm.

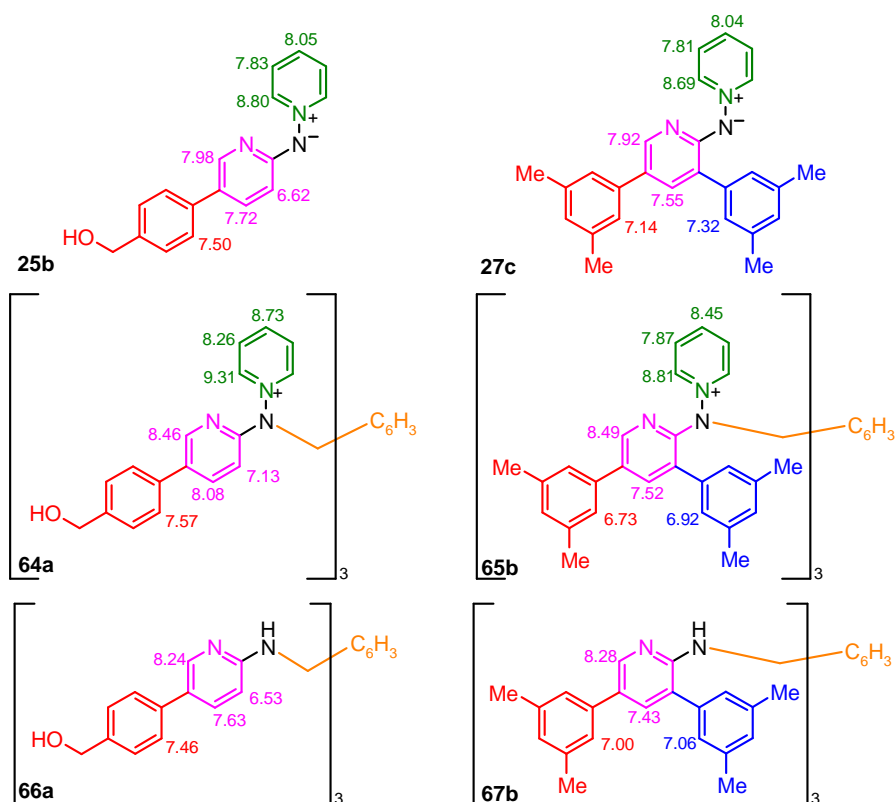


Figura 3.21.

En la tabla siguiente aparecen reflejadas las variaciones en δ (ppm) que experimentan los protones más representativos de las aminidas precursoras **25b** y **27c** al transformarse en las sales

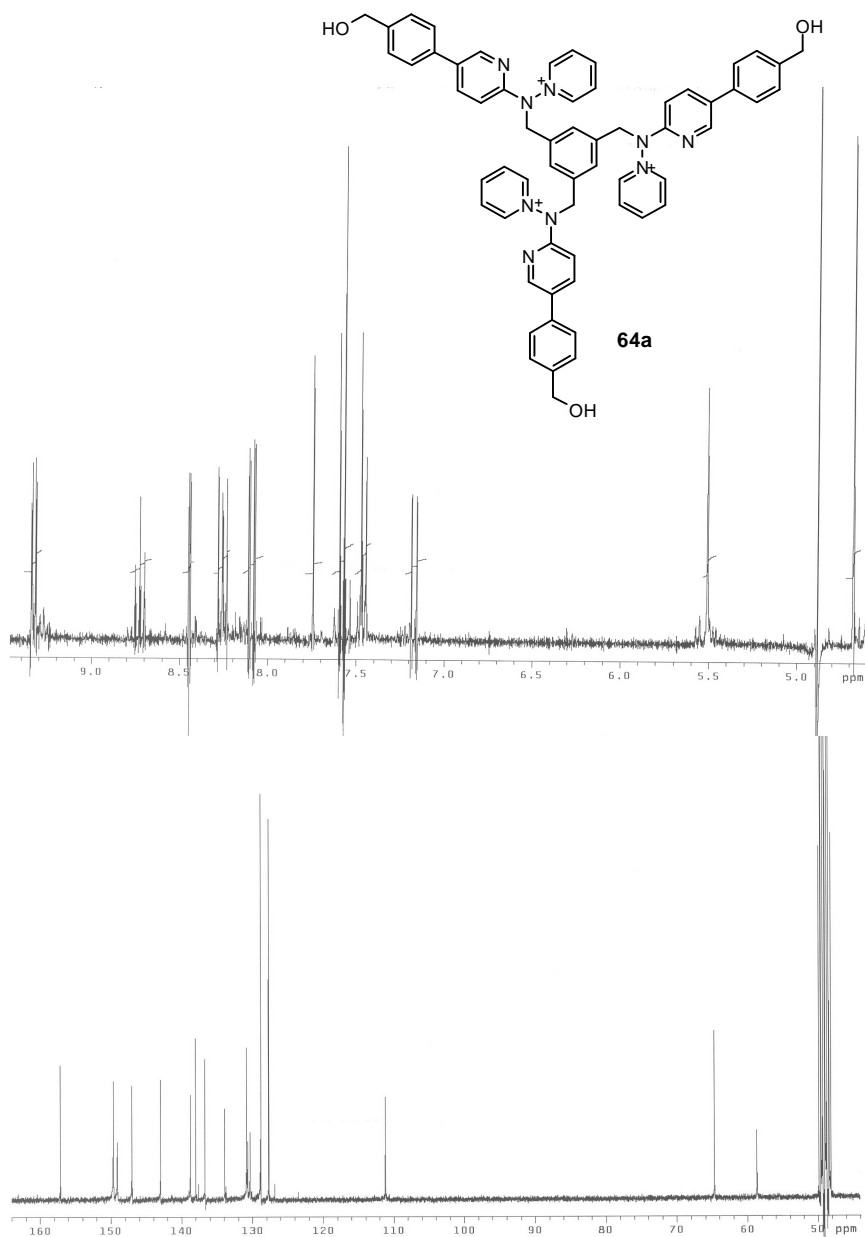
correspondientes (**64a** y **65b**) y de éstas a las poliaminas finales **66a** y **67b**.

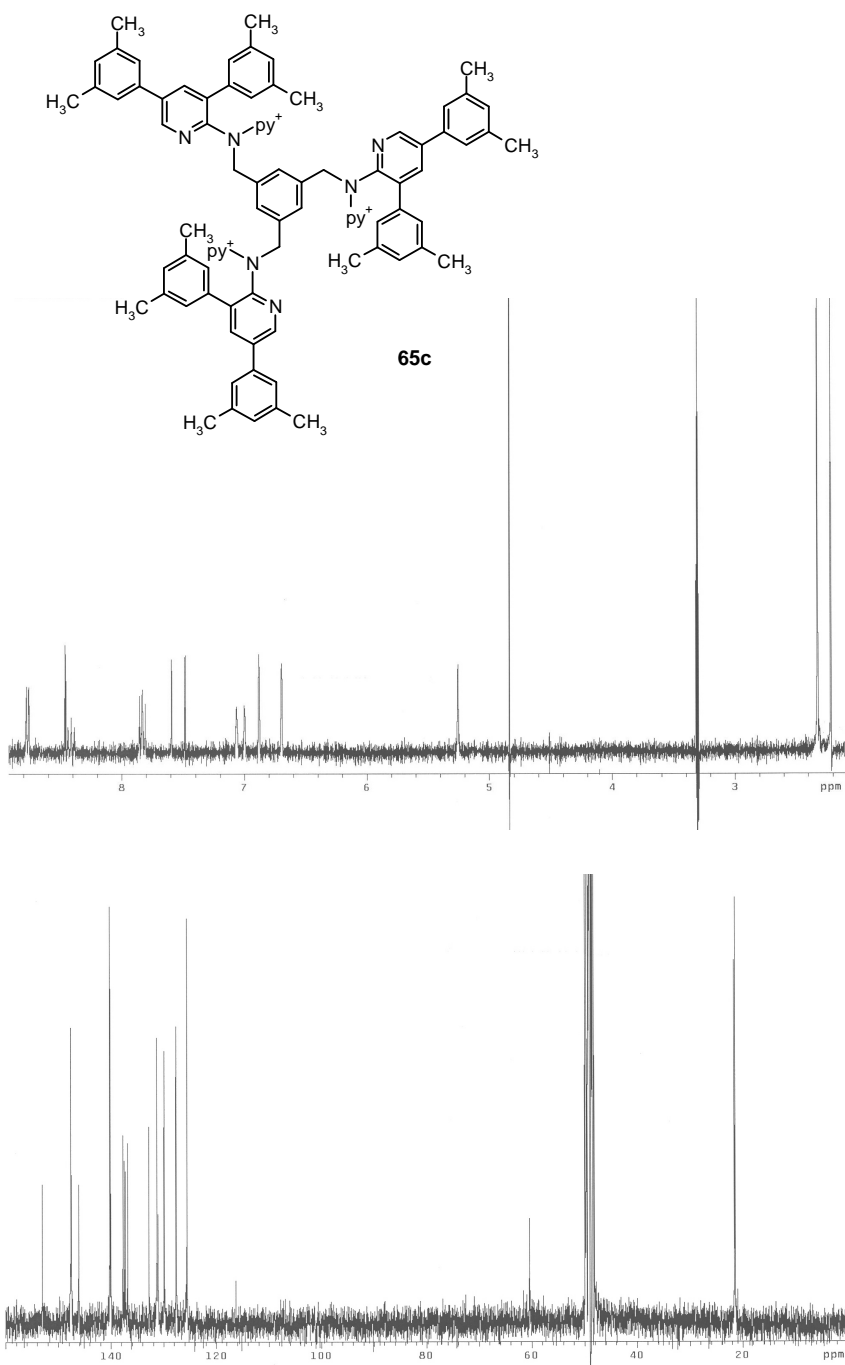
Serie de compuestos	Protones ^a	$\Delta\delta^b$ Aminida \Rightarrow Sal	$\Delta\delta^b$ Sal \Rightarrow Amina
25b \Downarrow 64a \Downarrow 66a	<i>H2(6)</i>	+0.51 ppm	—
	<i>H4</i>	+0.43 ppm	—
	<i>H3(5)</i>	+0.68 ppm	—
	<i>H6'</i>	+0.48 ppm	-0.22 ppm
	<i>H4'</i>	+0.36 ppm	-0.45 ppm
66a \Downarrow 65b \Downarrow 67b	<i>H3'</i>	+0.51 ppm	-0.60 ppm
	<i>H2''(6'')</i>	+0.07 ppm	-0.11 ppm
	<i>H2(6)</i>	+0.12 ppm	—
	<i>H4</i>	+0.41 ppm	—
	<i>H3(5)</i>	+0.06 ppm	—
65b \Downarrow 67b	<i>H6'</i>	+0.57 ppm	-0.21 ppm
	<i>H4'</i>	-0.03 ppm	-0.09 ppm
	<i>H2'''(6''')</i>	-0.41 ppm	+0.14 ppm
	<i>H2''(6'')</i>	-0.40 ppm	+0.27 ppm

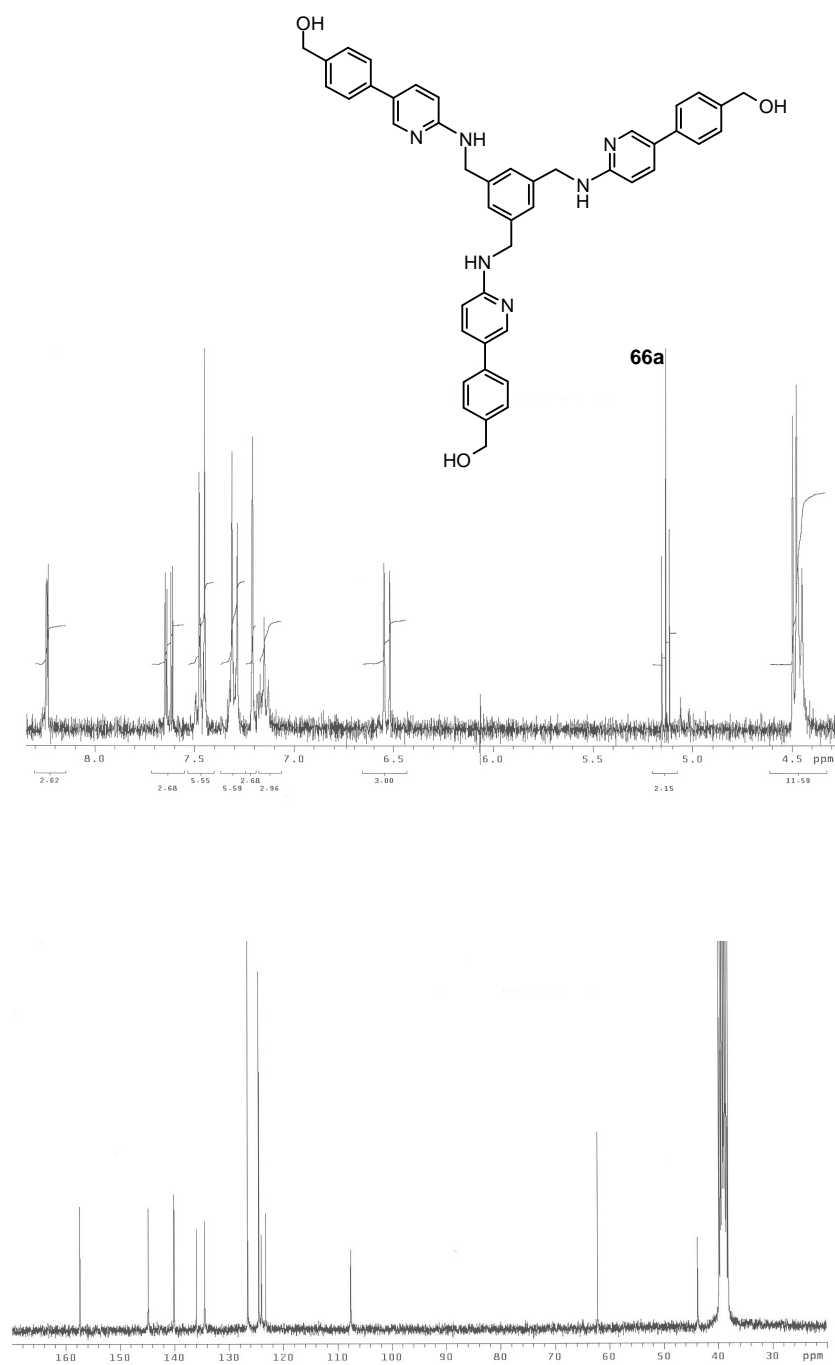
Tabla 3.31.— Variación en los valores de δ de los protones considerados en la figura 3.20. ^(a) Numeración empleada en la aminida y la sal.

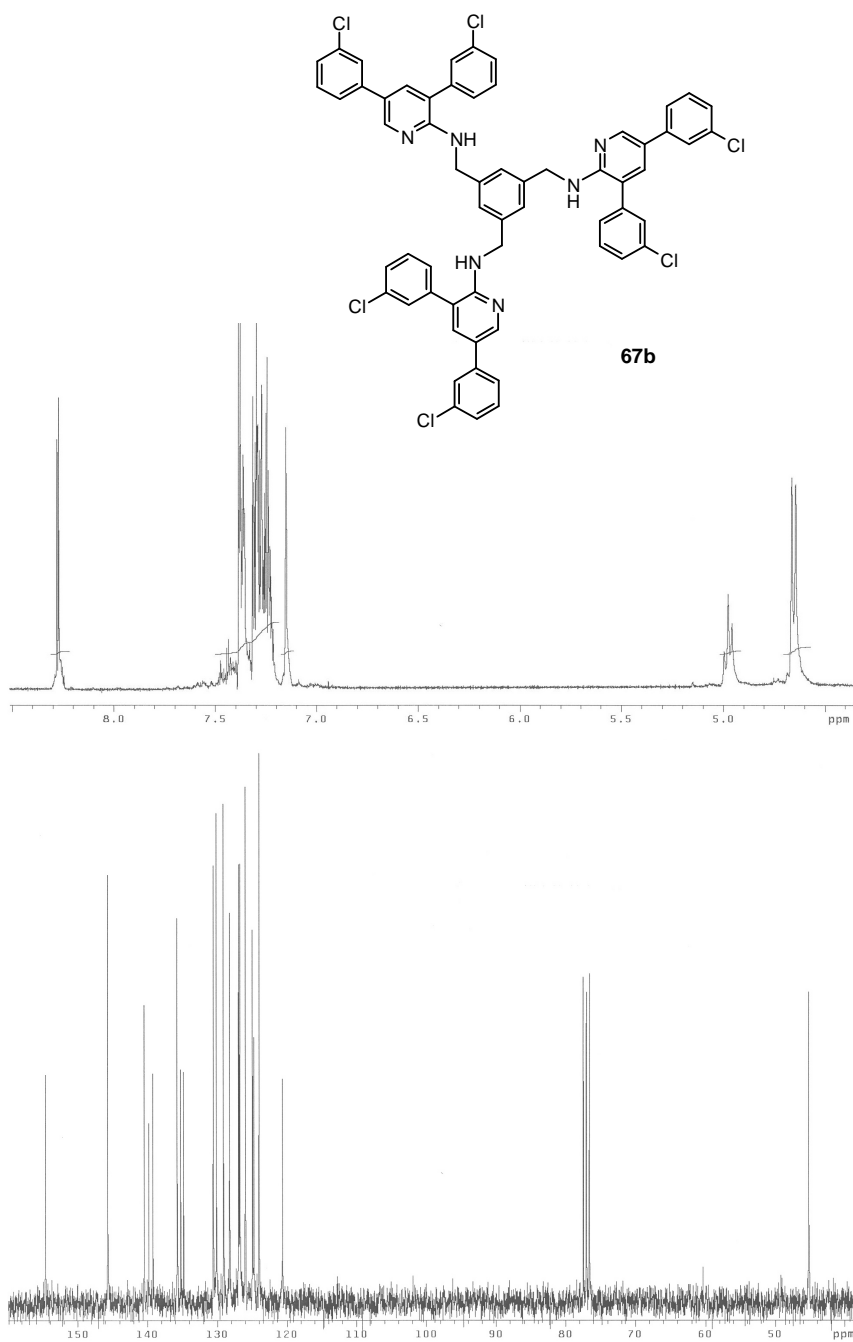
^(b) $\Delta\delta > 0$ desapantallamiento y $\Delta\delta < 0$ apantallamiento

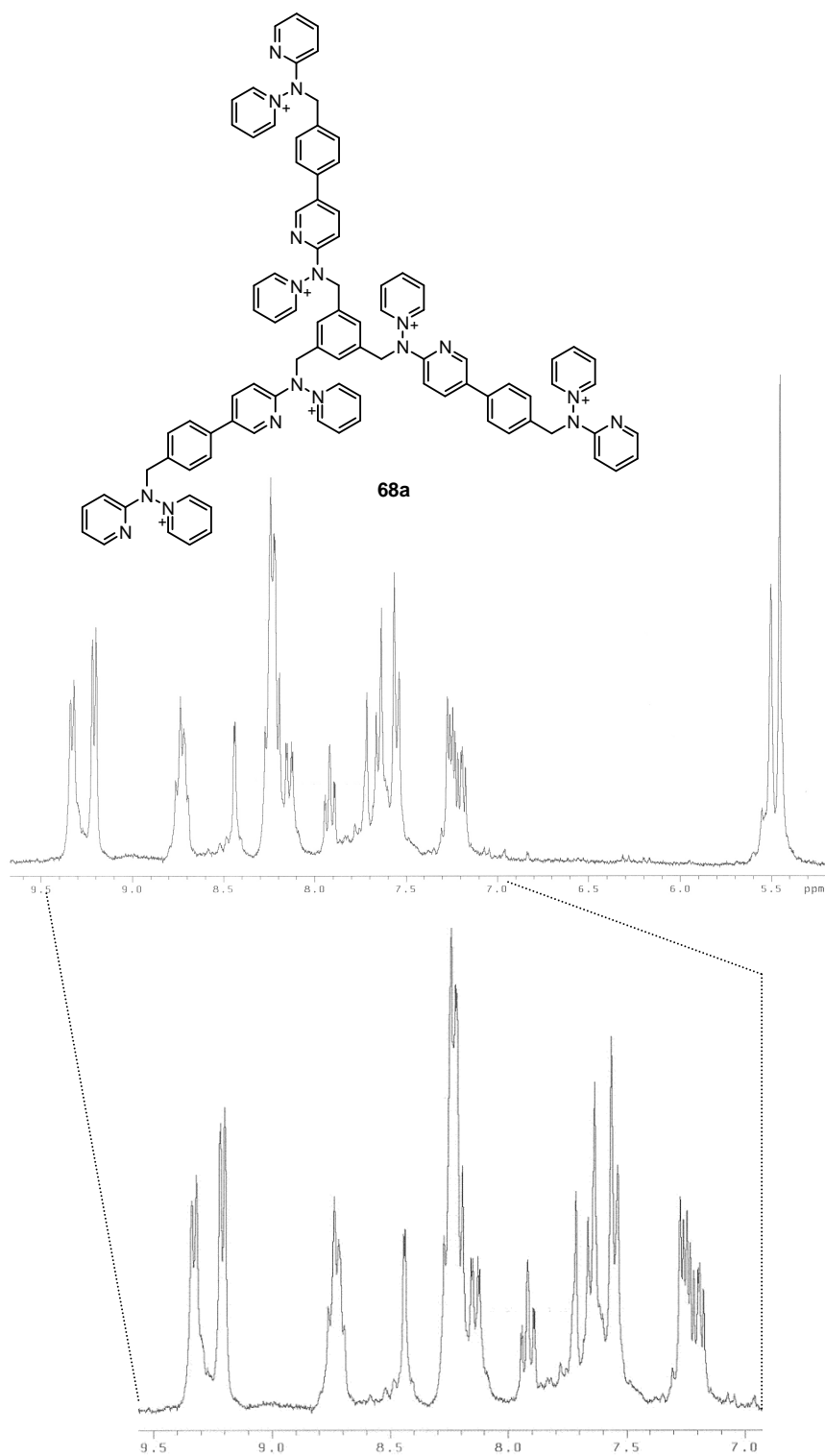
8. Espectros de RMN de las polisaes y sus aminas derivadas.

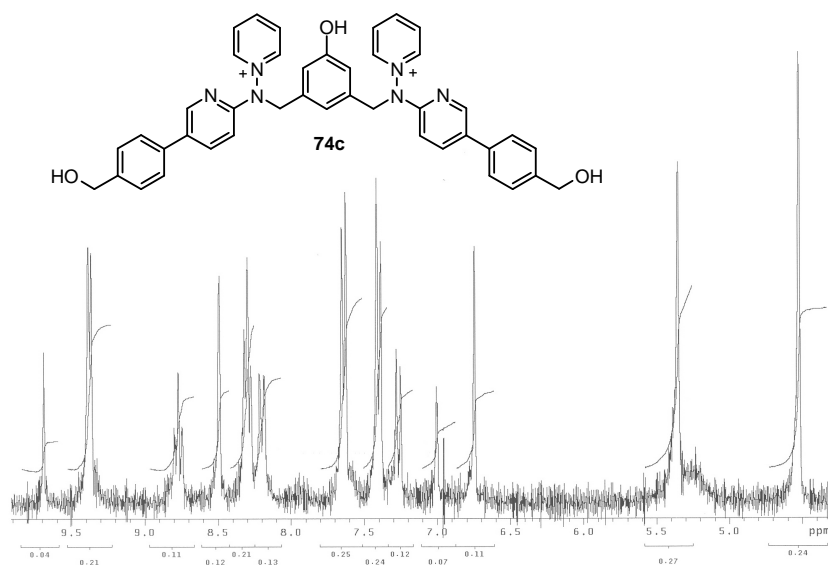
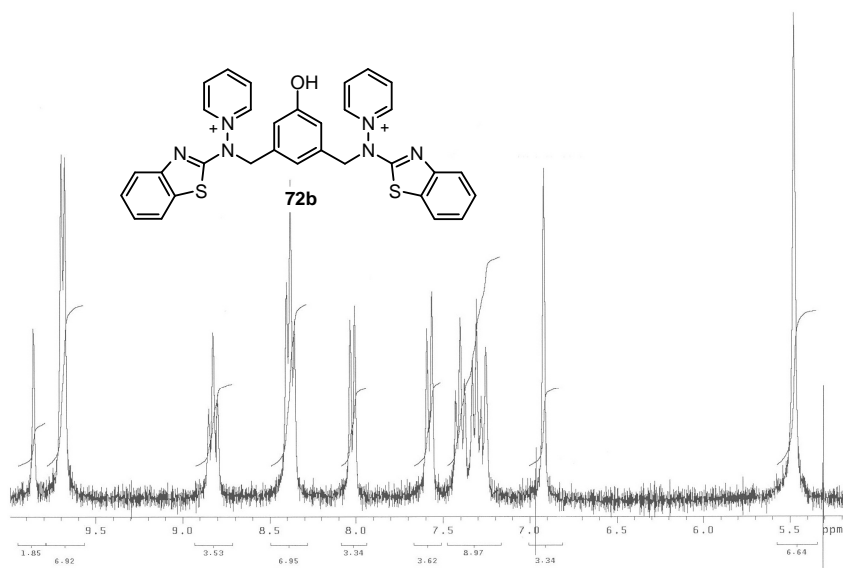


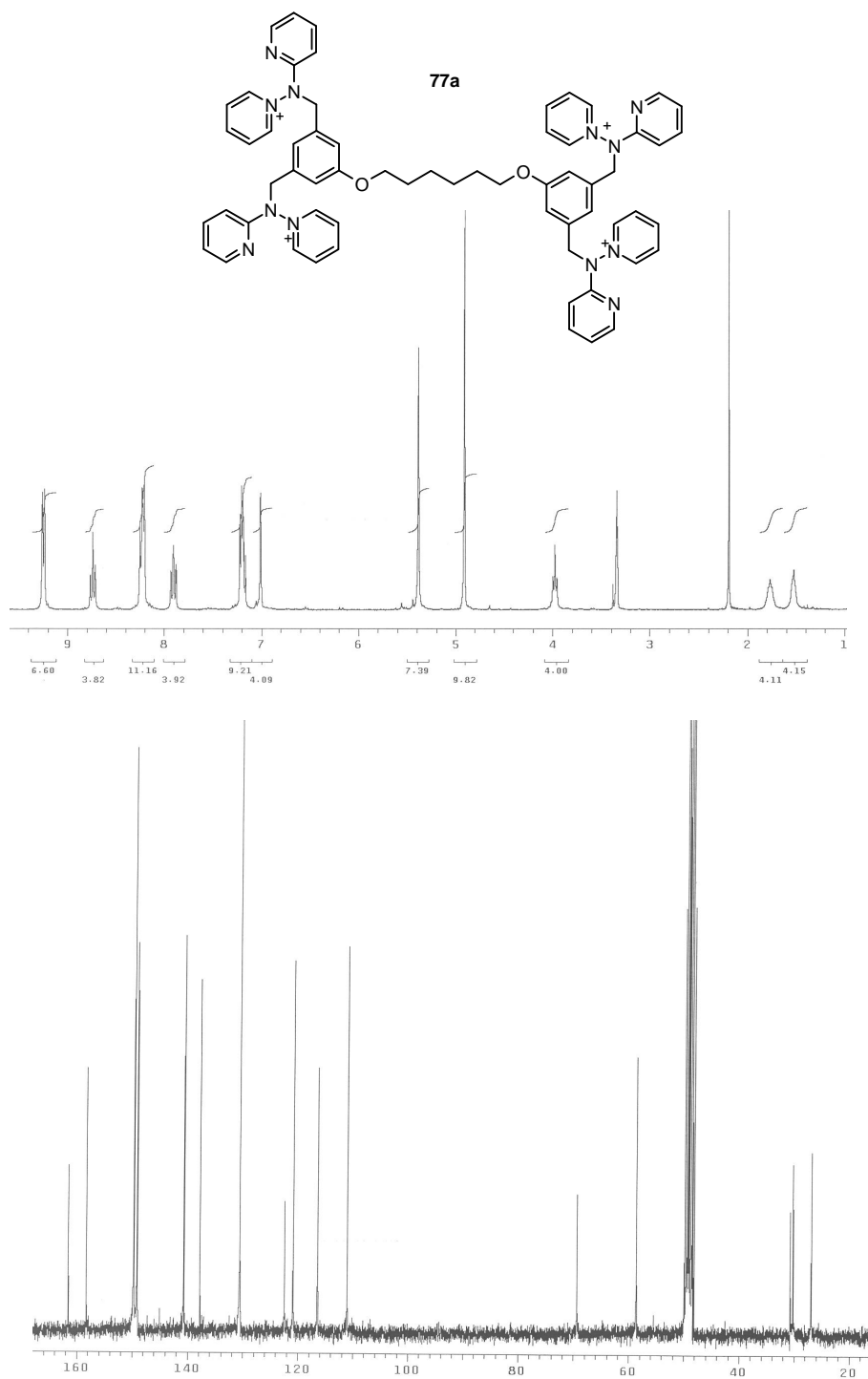


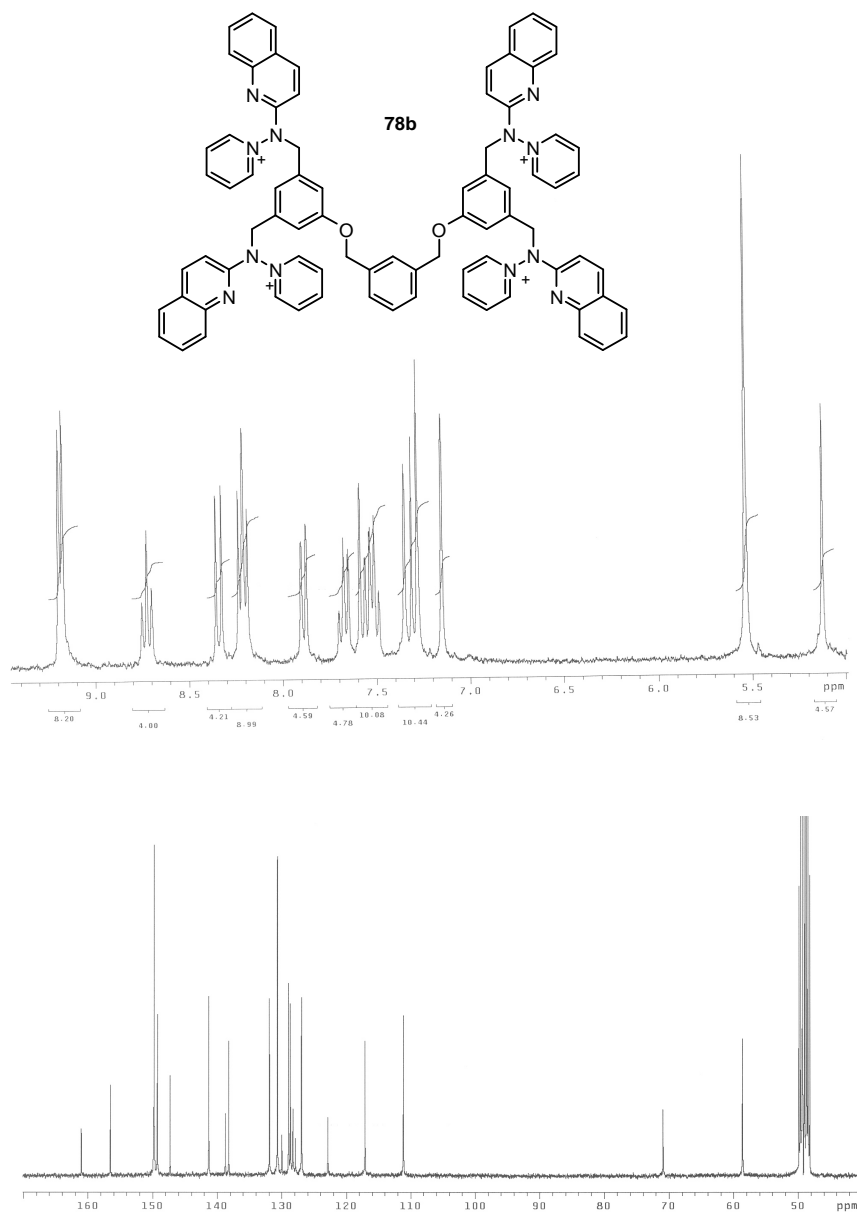


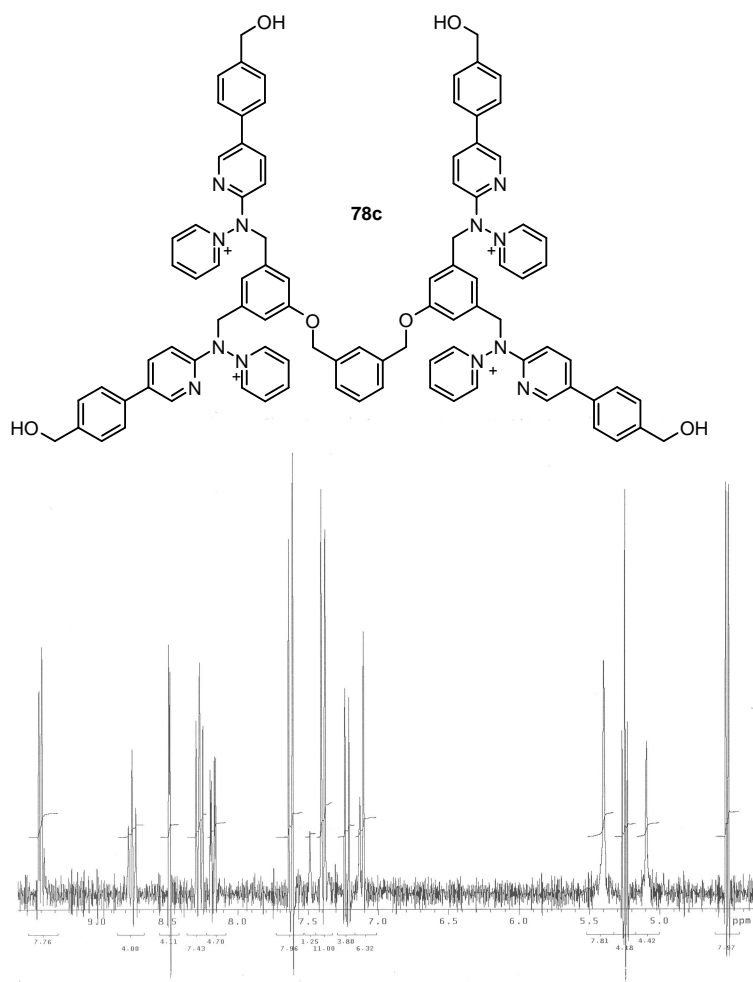


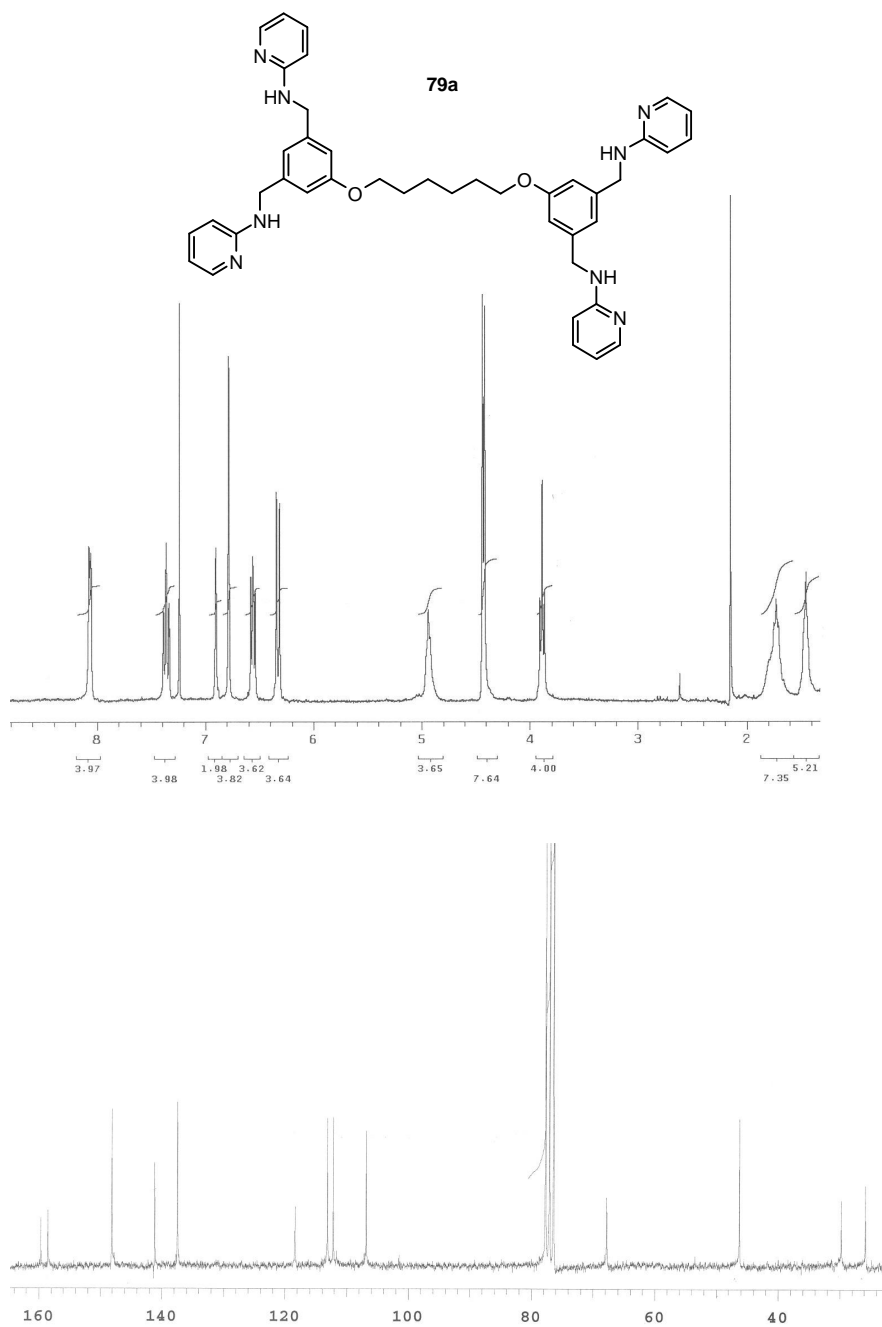


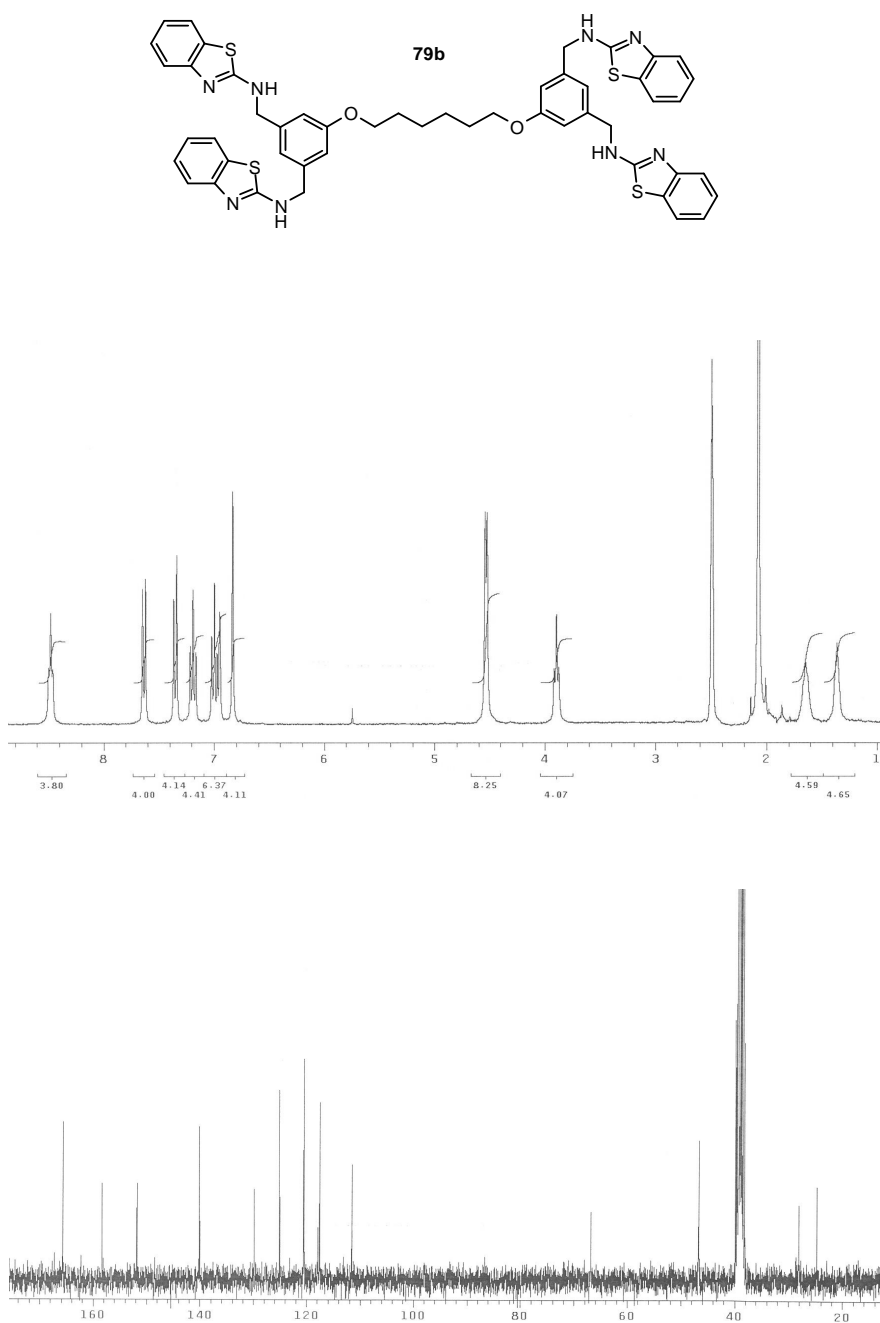


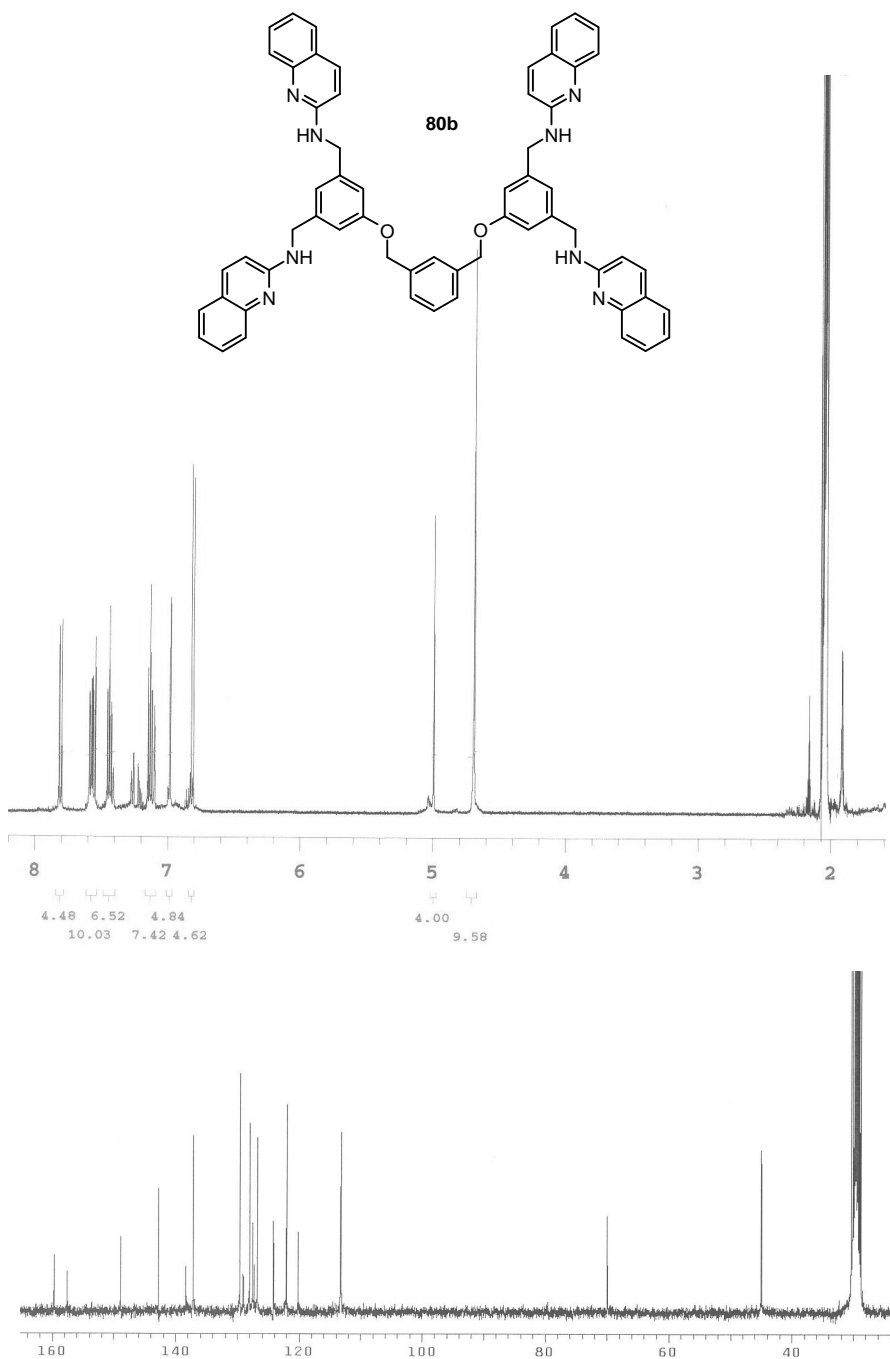


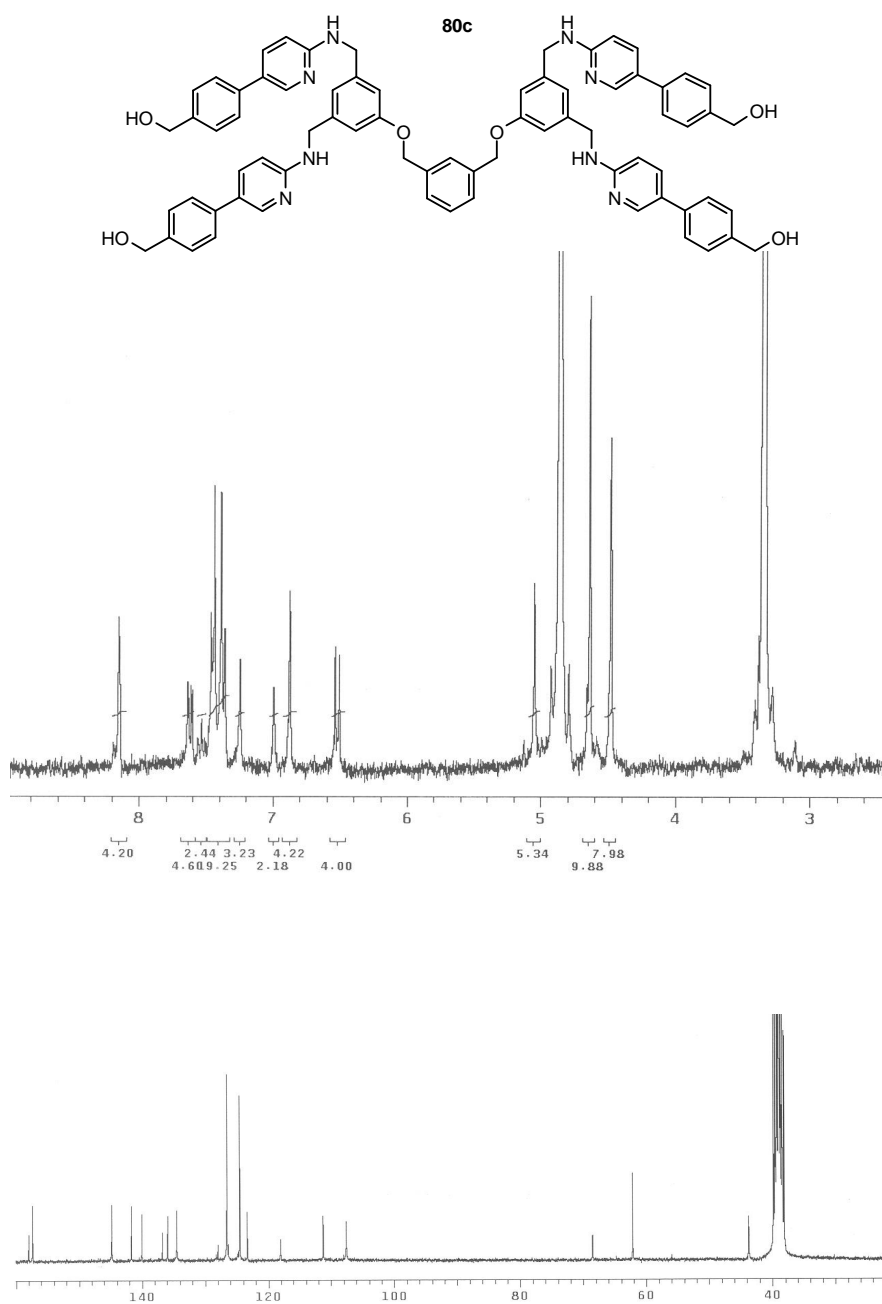












Los reactivos y disolventes utilizados en el presente trabajo fueron adquiridos de diferentes casas comerciales y se usaron sin manipulación adicional, salvo que se indique otra cosa.

Las reacciones que exigieron condiciones anhidras se llevaron a cabo en sistemas desoxigenados y bajo atmósfera de argón. Todos los disolventes utilizados en ellas fueron purificados, secados y/o destilados antes de su uso.

Para las reacciones a baja temperatura, se utilizó una sonda de refrigeración *Haake EK 101*.

En las experiencias que requieren baño de ultrasonidos se ha empleado un *Branson* modelo *1510*.

Los puntos de fusión se han determinado en capilar abierto en un *Stuart Melting Point Apparatus SMP3* y se dan sin corregir.

Los espectros de IR han sido realizados en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer FTIR 1725X* y registrados en pastillas de KBr o ventanas de NaCl.

Los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN han sido registrados en alguno de los siguientes espectrómetros: *Varian GEMINI-200*, *Varian UNITY-300*, *Varian MERCURY VX-300* o *Varian VNMR-500*. Se utilizaron disolventes deuterados comerciales procedentes de *Eurisotop* o *SDS* y tubos de *Wilmad*. Los desplazamientos químicos vienen expresados en partes por millón (ppm).

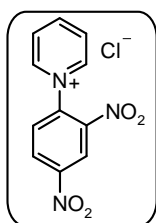
Los espectros de masas de se realizaron en un espectrómetro *Hewlett-Packard 5988A* (70eV), para los de baja resolución o un *Agilent 6210 Time-of-flight LC/MS* para los de alta resolución. Los análisis elementales cuantitativos de C, H, N y S se realizaron en los analizadores elementales modelo *Heraeus CHN-O Rapid* o *LECO CHNS-932* y *VTF-900*.

Para la cromatografía en columna (flash) se ha utilizado gel de sílice 60 (40–63 μm , *Merck*) y/o columnas *Biotage*, usando los eluyentes indicados en cada caso. Para la cromatografía de capa fina (TLC) se han empleado cromatofolios de gel de sílice 60 F₂₅₄ *Macherey-Nagel*.

1. Síntesis de Heteroarilaminidas de piridinio

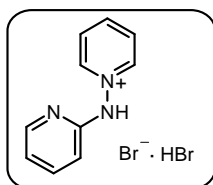
1.1. Síntesis de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio.

Cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)piridinio (**4**)



A una disolución de 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (4.86 g, 24 mmol) en 10 mL de acetona anhidra se le añaden 3 mL (27 mmol) de piridina; seguidamente la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Durante este tiempo aparece un sólido en el matraz de reacción. Seguidamente dicho sólido se filtra y se lava con 50 mL de etanol frío. De este modo se obtienen 5.06 g de **4** como un sólido blanco, de p.f.: 198–200 °C, (p.f. Lit.¹⁷⁷ 199–201 °C) (EtOH), Rdto. = 75%.

Bromhidrato del bromuro de *N*-[(piridin-2-il)amino]piridinio (**3**)



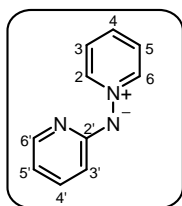
A una disolución del cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)piridinio (**4**) (2.80 g, 10 mmol) en 15 mL de etanol, se añade de 2-piridinilhidrazina (1.00 g, 10 mmol) y trietilamina (1.4 mL, 10 mmol).

La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Precipita un sólido oscuro (hidrazona) el cual tras ser filtrado se lava sucesivamente con una disolución diluida de HCl (pH = 5–6), etanol y éter etílico; eliminando así el cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)piridinio que no ha reaccionado.

La hidrazona así obtenida, se transfiere a un matraz dónde se suspende en ácido acético glacial (25 mL por 0.01 mmol de hidrazona), sometiendo la mezcla a reflujo durante 8 horas. Durante este tiempo se aprecia una ligera decoloración de la reacción. Una vez acabado el tiempo de reflujo y tras enfriar la mezcla de reacción, se evapora a vacío el exceso de ácido acético y seguidamente se añade agua. De esta forma, la 2,4-dinitroanilina generada en la reacción e insoluble en agua, precipita y se separa por filtración a vacío.

La disolución anterior se trata con carbón activo y se filtra; al filtrado se le añade ácido bromhídrico concentrado (20 mmol). Tras evaporar el disolvente y recrystalizar se obtienen 2.90 g de **3** como un sólido blanco, de p.f.: 224–226 °C, (p.f. Lit.²¹ 223–224 °C) (EtOH), Rdto. = 88%.

N-(Piridin-2-il)aminida de piridinio (**2**)²¹



Sobre una suspensión del Bromhidrato del bromuro de *N*-[(piridin-2-il)amino]piridinio **3** (500 mg, 1.5 mmol) en acetona (70 mL) se añade K₂CO₃ (410 mg, 3 mmol) y se agita a temperatura ambiente la mezcla de reacción. Aparece un color anaranjado en la disolución que corresponde a la aminida de piridinio **2**.

La agitación se mantiene durante 8 horas, tiempo en el que se completa la desprotonación. Seguidamente se eliminan las sales por filtración y el filtrado se concentra a sequedad. De esta forma se aísla la aminida de piridinio **2** (250 mg) como un sólido de color naranja, de p.f.: 115–117 °C, (p.f. Lit.²¹ 115–116 °C) (Hexano), Rdto. = 98%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1610, 1590, 1530, 1465, 1453, 1417, 1338, 1318, 1281, 1242, 1147, 1133, 973, 773, 761, 734, 689.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.70 (2H, dd, J = 6.0 y 1.4 Hz, *H*2(6)), 8.00 (1H, tt, J = 7.7 y 1.4 Hz, *H*4), 7.77 (2H, ap t, J = 7.7 Hz, *H*3(5)), 7.64 (1H, ddd, J = 5.4, 2.0 y 1.0 Hz, *H*6'), 7.36 (1H, ddd, J = 8.6, 6.8 y 2.0 Hz, *H*4'), 6.50 (1H, ddd, J = 8.6, 1.2 y 1.0 Hz, *H*3'), 6.37 (1H, ddd, J = 6.8, 5.4 y 1.2 Hz, *H*5').

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 165.7 (*C*2'), 146.8 (*C*6'), 144.5 (*C*2(6)), 138.4 (*C*4), 137.6 (*C*4'), 128.5 (*C*3(5)), 112.2 (*C*5'), 112.1 (*C*3').

Análisis calculado para C₁₀H₉N₃ (%):

	C: 70.15	H: 5.30	N: 24.55
Hallado	C: 69.89	H: 5.37	N: 24.80

1.2. Síntesis de otras *N*-(heteroar-2-il)aminidas de piridinio.

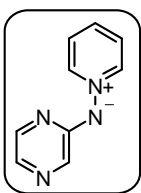
Procedimiento general

A una suspensión del yoduro de *N*-aminopiridinio **5** (1.00 g, 4.5 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añade K_2CO_3 (1.86 g, 13.5 mmol). La reacción se agita vigorosamente durante 45 minutos a temperatura ambiente, apreciándose la formación de la aminida intermedia por el color violeta que adquiere la disolución.

En este momento se añade el correspondiente cloruro de heteroarilo (4.7 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se calienta a reflujo y se mantiene la agitación durante el tiempo indicado. La reacción se dará por concluida cuando no se aprecie el intermedio betaínico violeta de aminopiridinio

A continuación se eliminan por filtración las sales inorgánicas usando un filtro de *celite* procurando que no quede *N*-heteroarilaminida de piridinio retenida en el filtro. Seguidamente el filtrado se evapora a sequedad y se purifica por cromatografía flash en gel de sílice empleando etanol como fase móvil. Finalmente se recrystaliza el producto así obtenido en el disolvente indicado en cada caso.

N-(Pirazin-2-il)aminida de piridinio (**7**)^{18,23}



A partir de de 2-cloropirazina (538 mg, 4.7 mmol) y siguiendo el procedimiento general, tras 4 horas de reacción se obtienen 558 mg del compuesto **7** como un sólido amarillo. p.f.: 157–159 °C, (AcOEt) (p.f. Lit.¹⁸ 157–159 °C), Rdto. = 72%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1572, 1487, 1397, 1274, 1209, 1136, 986, 817.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.82 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.2 Hz, *H*2(6)), 8.21 (1H, tt, $J = 7.8$ y 1.2 Hz, *H*4), 7.93 (2H, dd, $J = 7.8$ y 7.0 Hz, *H*3(5)), 7.86 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, *H*3'), 7.61

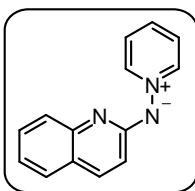
(1H, dd, $J = 3.1$ y 1.5 Hz, $H6'$), 7.45 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, $H5'$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 162.0 ($\text{C}2'$), 145.3 ($\text{C}2(6)$), 141.9 ($\text{C}6'$), 139.9 ($\text{C}4$), 136.8 ($\text{C}3'$), 129.5 ($\text{C}5'$), 128.9 ($\text{C}3(5)$).

Análisis calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4$ (%):

	C: 62.78	H: 4.68	N: 32.54
Hallado	C: 62.50	H: 4.93	N: 32.36

N-(*Quinolin-2-il*)aminida de piridinio (**46**)^{18,24}



A partir de 2-cloroquinolina (769 mg, 4.7 mmol) y siguiendo el procedimiento general, tras 4 horas a reflujo se obtiene la aminida de piridinio **46**.

Para su purificación, tras realizar una cromatografía en columna con gel de sílice, se preparó el bromhidrato por adición de 10 mmol de HBr. Seguidamente se evaporó y el sólido blanco obtenido se recrystalizó de etanol. La desprotonación del sólido en acetona y K_2CO_3 proporcionó 571 mg de la *N*-(quinolin-2-il)aminida de piridinio **46** como un sólido naranja. p.f.: 96–98 °C, (p.f. Lit.¹⁸ 92–94 °C) Rdto. = 55%.

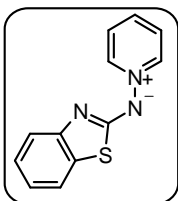
IR (NaCl), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3051, 1615, 1546, 1459, 1394, 1305, 1285, 1254, 1136, 821, 757, 670.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.90 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.2 Hz, $H2(6)$); 8.16 (1H, tt, $J = 7.6$ y 1.2 Hz, $H4$); 7.91 (2H, dd, $J = 7.6$ y 7.0 Hz, $H3(5)$); 7.79 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, $H4'$); 7.53 (1H, dd, $J = 7.9$ y 1.3 Hz, $H8'$); 7.39 (1H, ddd, $J = 8.4$, 6.9 y 1.3 Hz, $H6'$); 7.29 (1H, dd, $J = 8.4$ y 1.3 Hz, $H5'$); 7.10 (1H, ddd, $J = 7.9$, 6.9 y 1.3 Hz, $H7'$); 6.74 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, $H3'$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 163.8 ($\text{C}2'$); 147.9 ($\text{C}8\text{a}'$), 145.0 ($\text{C}2(6)$), 139.1 ($\text{C}4$), 138.2 ($\text{C}4'$), 130.3 ($\text{C}8'$), 128.6 ($\text{C}3(5)$), 128.4 ($\text{C}5'$), 124.7 ($\text{C}4\text{a}'$), 124.3 ($\text{C}6'$), 122.2 ($\text{C}7'$), 116.5 ($\text{C}3'$).

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculado para $C_{14}H_{12}N_3$ $[M+H]^+$ 222.1031 encontrado 222.1001.

***N*-(Benzotiazol-2-il)aminida de piridinio (47)**²³



A partir de de 2-clorobenzotiazol (797 mg, 4.7 mmol) y siguiendo el procedimiento general tras 24 horas a reflujo se obtienen 919 mg del compuesto **47** como un sólido amarillo brillante, p.f.: 170–172 °C, (AcOEt–Hexano), (p.f. Lit.²³ 167–169 °C). Rdto. = 90%.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.07 (2H, dd, J = 6.9 y 1.3 Hz, $H2(6)$), 8.16 (1H, tt, J = 7.8 y 1.3 Hz, $H4$), 7.92 (2H, dd, J = 7.8 y 6.9 Hz, $H3(5)$), 7.52 (1H, dd, J = 7.8 y 1.3 Hz, $H7'$), 7.22 (1H, dd, J = 8.0 y 1.6 Hz, $H4'$), 7.17 (1H, ddd, J = 8.0, 7.0 y 1.3 Hz, $H5'$), 6.97 (1H, ddd, J = 7.8, 7.0 y 1.6 Hz, $H6'$).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 176.9 ($C2'$), 153.8 ($C3'a$), 143.9 ($C2(6)$), 139.2 ($C4$), 131.5 ($C7'a$), 128.7 ($C3(5)$), 126.4 ($C5'$), 121.7 ($C6'$), 121.4 ($C7'$), 117.8 ($C4'$).

1.3. Reacciones de halogenación sobre las *N*-(azin-2-il)aminidas de piridinio.

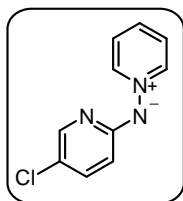
Reacciones de monohalogenación: Procedimiento general de síntesis de *N*-(5-haloazin-2-il)aminidas de piridinio.

Sobre una disolución de la correspondiente aminida de piridinio (1.0 mmol) en diclorometano (10 mL), enfriada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y sometida a agitación se adiciona, gota a gota, una disolución de la *N*-halosuccinimida (1.1 mmol) en diclorometano (5 mL).

Finalizada la adición se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se mantiene la agitación hasta que no se aprecie producto de partida por TLC.

Seguidamente se elimina el disolvente a vacío y la haloaminida de piridinio se purifica por cromatografía en gel de sílice con etanol como eluyente.

N-(5-Cloropiridin-2-il)aminida de piridinio (**14**)³⁴



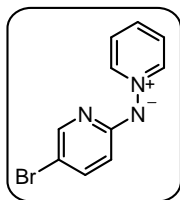
A partir de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio (172 mg) y *N*-clorosuccinimida (147 mg), siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de agitación se obtienen 150 mg de la cloroaminida de piridinio **15** como un sólido amarillo, p.f.: $128\text{--}130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Et}_2\text{O}$) (p.f. Lit.¹⁴ $130\text{--}131\text{ }^{\circ}\text{C}$), Rdto. = 73%.

¹H-RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.71 (2H, dd, $J = 6.8$ y 1.5 Hz, $H2(6)$); 8.03 (1H, tt, $J = 7.8$ y 1.5 Hz, $H4$); 7.79 (2H, dd, $J = 7.8$ y 6.8 Hz, $H3(5)$); 7.56 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, $H6'$); 7.29 (1H, dd, $J = 9.1$ y 2.6 Hz, $H4'$); 6.45 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, $H3'$).

¹³C-RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 164.4 ($C2'$), 147.4 ($C6'$), 140.4 ($C2(6)$), 138.3 ($C4$), 136.2 ($C4'$), 128.5 ($C3(5)$), 113.7 ($C3'$), 105.2 ($C5'$).

MS (CI-MeOH, m/z): 207/205 (10/32, $M+H^+$); 206/204 (34/100); 164 (4); 99 (10); 79 (17).

***N*-(5-Bromopiridin-2-il)aminida de piridinio (15)³⁴**



A partir de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio (172 mg) y *N*-bromosuccinimida (196 mg), siguiendo el procedimiento general, tras 4 horas de agitación se obtienen 180 mg de la bromoaminida de piridinio **15** como un sólido amarillo, p.f.: 126–128 °C, (Acetona), (p.f. Lit.¹⁸ 125–128 °C), Rdto. = 71%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1636, 1554, 1516, 1475, 1446, 1323, 1233, 1155, 1109, 1065, 1028, 1001, 847, 823, 758, 701, 675, 636.

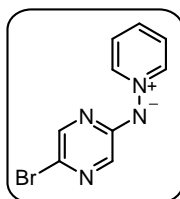
¹H-RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.67 (2H, d, $J = 5.5$ Hz, $H_2(6)$), 8.18 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H_4), 7.79 (2H, ap t, $J = 7.2$ Hz, $H_3(5)$), 7.64 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H_6'), 7.38 (1H, dd, $J = 9.0$ y 1.8 Hz, H_4'), 6.40 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H_3').

¹³C-RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 164.2 (C_2'), 147.1 (C_6'), 144.7 ($C_2(6)$), 140.3 (C_4'), 138.2 (C_4), 128.4 ($C_3(5)$), 113.5 (C_3'), 105.0 (C_5').

Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrN}_4$ (%):

	C: 48.03	H: 3.22	N: 16.80
Hallado	C: 48.17	H: 3.37	N: 17.02

***N*-(5-Bromopirazin-2-il)aminida de piridinio (17)³⁴**



A partir de la *N*-(pirazin-2-il)aminida de piridinio (172 mg) y *N*-bromosuccinimida (178 mg), siguiendo el procedimiento general, tras 5 horas de agitación se obtienen 176 mg de la bromoaminida de piridinio **17** como un sólido amarillo, p.f.: 190–191 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Et}_2\text{O}$), (p.f. Lit.³⁴ 190–191 °C), Rdto. = 70%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3034, 1547, 1489, 1471, 1368, 1278, 1198, 1144, 670.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm):

8.70 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.3 Hz, $H2(6)$), 8.17 (1H, tt, $J = 7.8$ y 1.3 Hz, $H4$), 7.89 (2H, dd, $J = 7.8$ y 7.0 Hz, $H3(5)$), 7.66 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, $H3'$ o $H6'$), 7.64 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, $H3'$ o $H6'$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 160.6 ($\text{C}2'$), 144.7 ($\text{C}2(6)$), 143.1 ($\text{C}6'$), 139.4 ($\text{C}4$), 136.2 ($\text{C}3'$), 128.5 ($\text{C}3(5)$), 121.6 ($\text{C}5'$).

Análisis calculado para $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_4 \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$ (%):

C: 42.29 H: 2.96 N: 21.92

Hallado C: 42.61 H: 2.71 N: 21.87

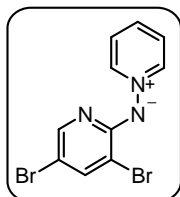
Reacciones de dibromación: *Procedimiento general para la síntesis de N -(3,5-Dibromoazin-2-il)aminidas de piridinio*

Sobre una disolución de la correspondiente aminida de piridinio (1.0 mmol) en diclorometano (10 mL), enfriada a 0°C y sometida a agitación se adiciona, gota a gota, una disolución de la N -halosuccinimida (2.1 mmol) en diclorometano (10 mL).

Finalizada la adición se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se mantiene la agitación hasta que no se aprecie producto de partida por TLC.

Seguidamente se elimina el disolvente a vacío y la haloaminida de piridinio se purifica por cromatografía en gel de sílice con etanol como eluyente.

N -(3,5-Dibromopiridin-2-il)aminida de piridinio (19**)**³⁴



A partir de la N -(piridin-2-il)aminida de piridinio **2** (171 mg) y N -bromosuccinimida (380 mg), siguiendo el procedimiento general, tras 12 horas de agitación se obtienen 240 mg de la dibromoaminida de piridinio **19** como un sólido naranja, p.f.: 139 – 142°C , (Acetona) (p.f. Lit.¹⁸ 140 – 142°C). Rdto. = 73%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1564, 1470, 1421, 1377, 1018, 777, 743, 668.

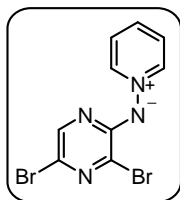
^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.66 (2H, dd, $J = 6.9$ y 1.4 Hz, $H2(6)$), 8.19 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.4 Hz, $H4$), 7.89 (2H, dd, $J = 7.7$ y 6.9 Hz, $H3(5)$), 7.74 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, $H6'$), 7.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, $H4'$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 161.3 ($C2'$), 146.5, ($C2(6)$), 146.0 ($C6'$), 142.5 ($C4'$), 139.8 ($C4$), 128.5 ($C3(5)$), 106.3 ($C5'$), 103.2 ($C3'$).

Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_3$ (%):

	C: 36.51	H: 2.14	N: 12.77
Hallado	C: 36.28	H: 2.14	N: 12.59

***N*-(3,5-Dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio (22)**³⁴



A partir de la *N*-(pirazin-2-il)aminida de piridinio **7** (172 mg) y *N*-bromosuccinimida (380 mg), siguiendo el procedimiento general, tras 4 horas de agitación se obtienen 172 mg de la dibromoaminida de piridinio **22** como un sólido amarillo, p.f.: 147–149 °C. (EtOH–Et₂O) (p.f. Lit.³⁵ 146–148 °C) Rdto. = 62%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3037, 1614, 1528, 1474, 1409, 1369, 1199, 1042, 787, 751, 684, 611.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.75 (2H, dd, $J = 6.9$ y 1.3 Hz, $H2(6)$), 8.32 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, $H4$), 7.99 (2H, dd, $J = 7.7$ y 6.9 Hz, $H3(5)$); 7.65 (1H, s, $H6'$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 157.0 ($C2'$), 145.1 ($C2(6)$), 141.4 ($C6'$), 140.5 ($C4$), 127.9 ($C3'$), 127.9 ($C3(5)$), 125.3 ($C5'$).

Análisis calculado para $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_4$ (%):

	C: 32.76	H: 1.83	N: 16.98
Hallado	C: 32.53	H: 1.92	N: 17.25

1.4. Reacciones de monoacoplamiento de Suzuki sobre la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio.

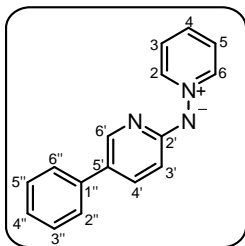
Procedimiento general

Sobre una mezcla de la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio (1.0 mmol), carbonato potásico (10 mmol, 1.38 g) y el correspondiente ácido borónico (1.5 mmol) se adicionan 10 mL de una mezcla tolueno-etanol (4:1)

Entonces, al sistema se añade el catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57 mg, 5 mol%), se sella y desoxigena con tres ciclos de vacío y relleno con atmósfera inerte y se somete a agitación mientras se calienta la mezcla a reflujo.

La evolución de la reacción se sigue por TLC y una vez que se ha consumido la bromoaminida de piridinio **15** se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente, para seguidamente filtrar las sales inorgánicas a través de un filtro de *Gel de sílice* o *Celite*, el filtro se lava con acetonitrilo hasta que las aguas de filtrado aparezcan incoloras. El filtrado se evapora a sequedad y el crudo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice como adsorbente y empleando etanol como eluyente.

N-(5-*Fenilpiridin*-2-il)aminida de piridinio (**25a**)⁵⁵



A partir de 183 mg del ácido fenilborónico siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de reflujo se obtienen 299 mg del compuesto **25a** como un sólido naranja. Rdto. = 95%.

La purificación se completó tras realizar una cromatografía en columna con gel de sílice, preparando el bromhidrato por adición de 10 mmol de HBr ; que tras evaporar y recrystalizar de etanol se desprotonó en acetona y K_2CO_3 . El bromhidrato correspondiente resultó un sólido de color marrón pálido de p.f.: 234–236 °C (EtOH). (p.f. Lit.⁵⁵ 234–235 °C).

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1594, 1466, 1378, 119, 768.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.81 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.2 Hz, $H_2(6)$); 8.05 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.2 Hz, H_4); 7.99 (1H, dd, $J = 2.6$ y 0.8 Hz, H_6'); 7.84 (2H, dd, $J = 7.7$ y 7.0 Hz, $H_3(5)$); 7.72 (1H, dd, $J = 8.9$ y 2.6 Hz, H_4'); 7.52 (2H, dd, $J = 8.3$ y 1.3 Hz, $H_2''(6'')$); 7.40 (2H, dd, $J = 8.3$ y 7.3 Hz, $H_3''(5'')$); 7.26 (1H, tt, $J = 7.3$ y 1.3 Hz, H_4''); 6.63 (1H, dd, $J = 8.9$ y 0.8 Hz, H_3').

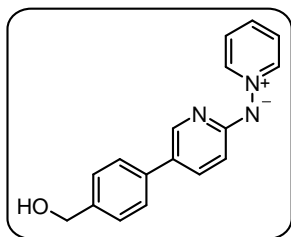
^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 164.9 (C_2'), 144.9 (C_6'), 144.5 ($C_2(6)$), 140.0 (C_1''), 137.7 (C_4), 137.0 (C_4'), 129.9 ($C_3''(5'')$), 128.5 ($C_3(5)$), 127.3 (C_4''), 126.4 ($C_2''(6'')$), 125.5 (C_5'), 112.3 (C_3').

MS (ESI, MeOH, m/z): 247 (44, $M+1$), 246 (100), 140 (48), 114 (25).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot \text{HBr} \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$ (%):

	C: 57.76	H: 4.39	N: 12.63
Hallado	C: 58.03	H: 4.37	N: 12.75

***N*-[5-(4-Hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (25b)**¹⁶⁷



A partir de 228 mg del ácido 4-hidroximetilfenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de calentamiento se obtienen 255 mg del compuesto **25b** como un sólido rojo. p.f.: 168–169 °C, (Tolueno), Rdto. = 92%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3233, 2850, 1599, 1465, 1374, 1328, 1146, 1042, 1008, 808, 761, 518 cm^{-1}

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.80 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.2 Hz, $H_2(6)$); 8.05 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.2 Hz, H_4); 7.98 (1H, dd, $J = 2.5$ y 0.7 Hz, H_6'); 7.83 (2H, dd, $J = 7.7$ y 7.0 Hz, $H_3(5)$); 7.72 (1H, dd, $J = 8.8$ y 2.5 Hz, H_4'); 7.50 (2H, ap d, $J = 8.4$ Hz, $H_2''(6'')$); 7.39 (2H, ap d, $J = 8.4$ Hz, $H_3''(5'')$); 6.62 (1H, dd, $J = 8.8$ y 0.7 Hz, H_3'); 4.63 (2H, s, CH_2)

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 164.9 ($\text{C}2'$), 144.8 ($\text{C}2(6)$), 144.6 ($\text{C}6'$), 140.7 ($\text{C}4''$), 139.0 ($\text{C}1''$), 137.8 ($\text{C}4$), 137.0 ($\text{C}4'$), 128.7 ($\text{C}3''(5'')$), 128.5 ($\text{C}3(5)$), 126.4 ($\text{C}2''(6'')$), 125.3 ($\text{C}5'$), 112.3 ($\text{C}3'$), 70.0 (CH_2).

MS (CI, m/z): 278 (100, $\text{M}+1$), 277 (47), 260 (25), 201 (65).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 278.12879; encontrado 278.13210.

1.5. Reacciones de diacoplamiento de Suzuki sobre las *N*-(3,5-dibromoazin-2-il)aminidas de piridinio.

Procedimiento general

Sobre una mezcla de la *N*-(3,5-dibromoazin-2-il)aminida de piridinio correspondiente (1.0 mmol), carbonato potásico (20 mmol, 2.76 g) y el correspondiente ácido borónico (3.0 mmol) se adicionan 10 mL de una mezcla tolueno-etanol (4:1)

Entonces, al sistema se añade el catalizador Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 5 mol%), se sella y desoxigena con tres ciclos de vacío y rellenado con atmósfera inerte y se somete a agitación mientras se calienta la mezcla a reflujo.

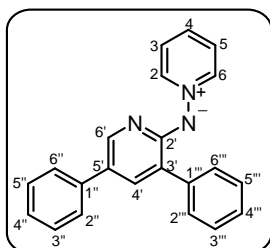
La evolución de la reacción se sigue por TLC y una vez que se ha consumido la dibromoaminida de piridinio **19** ó **22** se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente, para seguidamente filtrar las sales inorgánicas a través de un filtro de *Gel de sílice* o *Celite*, el filtro se lava con acetonitrilo hasta que las aguas de filtrado aparezcan incoloras. El filtrado se evapora a sequedad y el crudo se purifica en cromatografía en columna con gel de sílice como adsorbente empleando etanol como eluyente. La aminida de piridinio se recrystaliza del disolvente adecuado.

Los compuestos **27a**, **27c**, **27d** y **49b** se aislaron como aceites; para su purificación se transformaron en los correspondientes bromhidratos por adición de ácido bromhídrico concentrado (48% v/v, 3.0 equivalentes). Tras eliminar el disolvente a vacío, se añadió acetato de etilo al residuo y se trató en un baño de ultrasonidos; el sólido resultante se filtra, se seca y se recrystaliza de etanol.

Para recuperar la aminida de piridinio de los correspondientes hidrobromuros se suspende el producto en acetona en un sintetizador de péptidos y seguidamente se añade la resina de intercambio iónico Amberlite IRA-68. El sistema se pone bajo agitación mecánica hasta que se alcance el equilibrio, observándose una disolución de color rojo intenso correspondiente a la aminida de piridinio. La resina se elimina por filtración y tras evaporar

disolvente del filtrado se obtiene la aminida de piridinio deseada con una elevada pureza.

***N*-(3,5-Difenilpiridin-2-il)aminida de piridinio (27a)⁵⁵**



A partir de 329 mg de la *N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)aminida de piridinio **19**, 366 mg del ácido fenilborónico, tras 8 horas de calentamiento a reflujo se obtienen 204 mg de **27a** como un sólido amarillo. Para el bromhidrato se obtiene un p.f.: 153–155°C (EtOH), (p.f. Lit.⁵⁵ 155–156 °C), Rdto. = 81%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1592, 1420, 1385, 1311, 1144, 698.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.63 (2H, dd, $J = 7.1$ y 1.3 Hz, $H_2(6)$); 7.98 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, $H_{6'}$); 7.97 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, H_4); 7.72 (4H, m, $H_3(5)$ y $H_2'''(6''')$); 7.60 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H_4'); 7.49 (2H, dd, $J = 7.4$ y 1.3 Hz, $H_2''(6'')$); 7.42 (2H, ap t, $J = 7.4$ Hz, $H_3'''(5''')$); 7.36 (2H, ap t, $J = 7.4$ Hz, $H_3''(5'')$); 7.32 (1H, tt, $J = 7.4$ y 1.3 Hz, H_4'''); 7.23 (1H, tt, $J = 7.4$ y 1.3 Hz, H_4'').

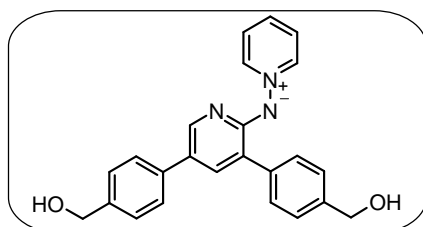
¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 161.6 (C_2'), 145.3 ($C_2(6)$), 144.2 (C_6'), 140.4 (C_1'''), 139.6 (C_1''), 138.4 (C_4), 137.6 (C_4'), 130.4 ($C_2'''(6''')$), 130.0 ($C_3''(5'')$), 129.7 ($C_3'''(5''')$), 128.3 ($C_3(5)$), 128.1 (C_4'''), 127.4 (C_4''), 126.5 ($C_2''(6'')$), 126.4 (C_5'), 124.9 (C_3').

MS (ESI, MeOH, m/z): 324 (100, $M+1$), 323 (47), 247 (39), 245 (46), 80 (48).

Análisis calculado para C₂₂H₁₇N₃ · 2 HBr · 1 H₂O (%):

	C: 52.51	H: 4.21	N: 8.35
Hallado	C: 52.36	H: 4.17	N: 8.39

***N*-[3,5-Bis (4-Hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (27b)¹⁶²**



A partir de 329 mg de la *N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)-aminida de piridinio **19**, 456 mg del ácido 4-hidroximetilfenilborónico y siguiendo el método general, tras 8 horas de reflujo

se obtienen 329 mg de la aminida de piridinio **27b** como un sólido rojo. p.f.: 205–206 °C (EtOH–Tolueno), Rdto. = 86%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3169, 3112, 1599, 1442, 1419, 1384, 1321, 1041, 824, 678, 594, 517

¹H–RMN (500 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.72 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.2 Hz, $H_2(6)$); 8.06 (1H, tt, $J = 7.8$ y 1.2 Hz, H_4); 7.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H_6'); 7.82 (2H, dd, $J = 7.8$ y 7.0 Hz, $H_3(5)$); 7.73 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, $H_2'''(6''')$); 7.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H_4'); 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, $H_2''(6'')$); 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, $H_3'''(5''')$); 7.40 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, $H_3''(5'')$); 4.68 (2H, s, CH₂O); 4.64 (2H, s, CH₂O);

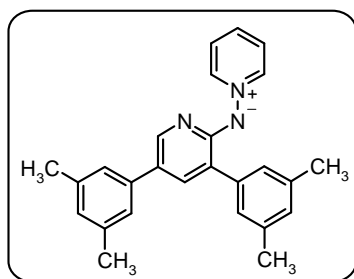
¹³C–RMN (125 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 161.3 (C_2'), 145.4 ($C_2(6)$), 144.1 (C_6'), 141.5 (C_4'''), 140.8 (C_4''), 139.8 (C_1'''), 139.0 (C_1''), 138.2 (C_4), 137.5 (C_4'), 130.4 ($C_2'''(6''')$), 128.7 ($C_3'''(5''')$), 128.5 ($C_3(5)$), 127.9 ($C_3'''(5''')$), 126.4 ($C_2''(6'')$), 125.8 (C_5'), 124.8 (C_3'), 65.1 (CH₂O), 65.0 (CH₂O)

MS (ESI, MeOH, m/z): 384 (4, $M+1$), 287 (27), 276 (25), 275 (100).

Análisis calculado para C₂₄H₂₁N₃O₂·1/2H₂O:

	C: 73.45	H: 5.65	N: 10.71
Hallado	C: 73.34	H: 5.47	N: 10.60

***N*-[3,5-Bis(3,5-Dimetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (27c)¹⁶²**



A partir de 329 mg de la *N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)aminida de piridinio **19**, 449 mg del ácido 3,5-dimetilfenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de reflujo se obtienen 265 mg de la aminida de piridinio **27c** como un aceite rojo.

La purificación de **27c** a través del bromhidrato permitió obtener un sólido rojo, p.f.: 77–79 °C, Rdto. = 70%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2913, 1591, 1402, 1374, 1320, 1143, 1008, 845, 757, 698, 669

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.69 (2H, dd, J = 7.0 y 1.2 Hz, H2(6)); 8.04 (1H, tt, J = 7.7 y 1.2 Hz, H4); 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz, H6'); 7.81 (2H, dd, J = 7.7 y 7.0 Hz, H3(5)); 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz, H4'); 7.32 (2H, d, J = 1.6 Hz, H2'''(6''')); 7.14 (2H, d, J = 1.6 Hz, H2''(6'')); 6.99 (1H, t, J = 1.6 Hz, H4'''); 6.92 (1H, t, J = 1.6 Hz, H4''); 2.38 (6H, s, CH₃); 2.35 (6H, s, CH₃);

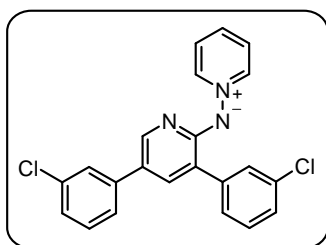
¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 162.8 (C2'), 145.4 (C2(6)), 144.0 (C6'), 140.9 (C1'''), 140.0 (C1''), 139.6 (C4), 138.9 (C4'), 138.0 (C3''(5'')), 137.8 (C3'''(5''')), 129.7 (C4'''), 129.0 (C4''), 128.6 (C3(5)), 128.4 (C2'''(6''')), 126.4 (C5'), 125.5 (C3'), 124.5 (C2''(6'')), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃)

MS (ESI, MeOH, m/z): 380 (7, M+1), 303 (40), 301 (100), 146 (23).

Análisis calculado para C₂₆H₂₅N₃·1/2H₂O (%):

	C: 80.38	H: 6.75	N: 10.82
Hallado	C: 80.47	H: 6.51	N: 10.52

***N*-[3,5-Bis(3-Clorofenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (27d)¹⁶²**



A partir de 329 mg de la *N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)aminida de piridinio **19**, 469 mg del ácido 3-clorofenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de reflujo se obtienen 305 mg de la aminida de piridinio **27d** como un aceite rojo.

La purificación de **27d** a través del bromhidrato permitió obtener un sólido rojo 71–73 °C. Rdto. = 78%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1590, 1473, 1398, 1314, 1145, 1017, 785, 762, 695, 668

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.68 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.05 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, $H4$); 7.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, $H6'$); 7.81 (2H, tt, $J = 7.7$ y 7.0 Hz, $H3(5)$); 7.80 (1H, t, $J = 1.9$ Hz, $H2''$); 7.62 (1H, dt, $J = 7.7$ y 0.9 Hz, $H6''$); 7.55 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, $H4'$); 7.52 (1H, t, $J = 1.9$ Hz, $H2''$); 7.43 (1H, ddd, $J = 7.7$, 1.6 y 1.0 Hz, $H6''$); 7.40 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, $H5''$); 7.34 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, $H5''$); 7.31 (1H, ddd, $J = 7.9$, 1.9 y 1.0 Hz, $H4''$); 7.22 (1H, ddd, $J = 7.9$, 1.9 y 1.0 Hz, $H4''$)

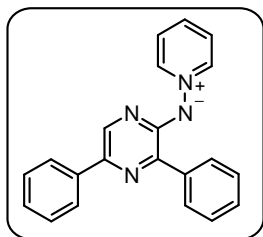
¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO): 161.8 ($C2'$), 145.3 ($C2(6)$), 143.2 ($C6'$), 143.2 ($C1'''$), 142.2 ($C1''$), 135.8 ($C4$), 135.1 ($C3''$), 134.5 ($C4'$), 133.6 ($C3'''$), 131.1 ($C5''$), 130.3 ($C5'''$), 129.9 ($C2'''$), 128.7 ($C6'''$), 127.0 ($C3(5)$), 126.9 ($C4'''$), 126.2 ($C4''$), 125.5 ($C2''$), 124.2 ($C6''$), 122.4 ($C5'$), 121.6 ($C3'$),

MS (ESI, MeOH, m/z): 396/394/392 (1/8/11, $M+1$), 317/315/313 (30/86/100), 278 (9), 146 (9).

Análisis calculado para C₂₂H₁₅Cl₂N₃·1/2H₂O (%):

	C: 65.85	H: 4.02	N: 10.71
Hallado	C: 65.66	H: 3.87	N: 10.12

***N*-(3,5-Difenilpirazin-2-il)aminida de piridinio (49a)**¹⁶²



A partir de 330 mg de la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, 366 mg del ácido fenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de reflujo se obtienen 240 mg de la aminida de piridinio **49a** como un sólido rojo. p.f.: 186–188 °C (EtOH). Rdto. = 74%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1597, 1577, 1552, 1508, 1481, 1414, 1378, 1304, 1247, 748, 693, 663.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.76 (2H, dd, J = 6.9 y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.23 (2H, dd, J = 8.4 y 1.5 Hz, $H2'''(6''')$); 8.14 (1H, tt, J = 7.7 y 1.3 Hz, $H4$); 8.03 (1H, s, $H6'$); 7.88 (4H, m, $H3(5)$ y $H2''(6'')$); 7.48 (2H, tt, J = 7.2 y 1.6 Hz, $H3'''(5''')$); 7.41 (3H, m, $H3''(5'')$ y $H4'''$); 7.28 (1H, tt, J = 7.3 y 1.3 Hz, $H4''$).

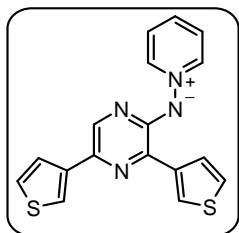
¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 158.8 ($C2'$), 145.3 ($C2(6)$), 141.9 ($C3'$), 139.8 ($C1'''$), 139.0 ($C1''$), 138.7 ($C4$), 138.5 ($C5'$), 136.7 ($C6'$), 130.1 ($C2'''(6''')$), 129.3 ($C3''(5'')$), 129.0 ($C4'''$), 128.5 ($C3'''(5''')$), 128.3 ($C3(5)$), 127.6 ($C4''$), 125.5 ($C2''(6'')$).

MS (CI, m/z): 325 (100, $M+1$), 324 (40), 248 (51), 246 (30), 80 (63).

Análisis calculado para C₂₁H₁₆N₄ · ¼ H₂O (%):

C: 76.68 H: 5.06 N: 17.04

Hallado C: 76.97 H: 4.84 N: 17.46

***N*-[3,5-Bis-(tiofen-3-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio (**49b**)¹⁶²**

A partir de 329 mg de la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, 320 mg del ácido 3-tiofenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de reflujo se obtienen 328 mg de la aminida de piridinio **49b** como un aceite rojo.

La purificación de **49b** a través del bromhidrato permitió obtener un sólido rojo, p.f.: 82–84 °C; (*bromhidrato*: 134–137 °C, EtOH), Rdto, = 98%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3108, 1529, 1488, 1426, 1383, 1367, 1244, 1178, 1145, 768

¹H-RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 8.94 (3H, m, *H*2(6) y *H*2'''); 8.25 (1H, dd, *J* = 5.1 y 1.1 Hz, *H*4'''); 8.04 (1H, s, *H*6'); 7.97 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.2 Hz, *H*4); 7.80 (2H, dd, *J* = 7.7 y 7.0 Hz, *H*3(5)); 7.76 (1H, dd, *J* = 3.0 y 1.2 Hz, *H*2''); 7.66 (1H, dd, *J* = 5.0 y 1.2 Hz, *H*4''); 7.46 (1H, dd, *J* = 5.0 y 3.0 Hz, *H*5''); 7.41 (1H, dd, *J* = 5.1 y 3.0 Hz, *H*5''')

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 157.1 (*C*2'), 143.9 (*C*2(6)), 142.3 (*C*5'), 141.4 (*C*3'), 136.0 (*C*6'), 135.9 (*C*4), 135.4 (*C*3'''), 134.6 (*C*3''), 129.8 (*C*4'''), 127.3 (*C*2'''), 127.2 (*C*3(5)), 126.5 (*C*5''), 126.0 (*C*4''), 123.8 (*C*5'''), 118.5 (*C*5'').

MS (ESI, MeOH, *m/z*): 336 (64, M), 257 (84), 121 (100), 79 (58)

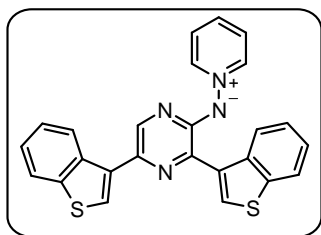
Análisis calculado para C₁₇H₁₂N₄S₂·H₂O (%):

C: 57.61 H: 3.98 N: 15.81 S: 18.09

Hallado: C: 57.92 H: 3.83 N: 15.26 S: 16.85

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculado para C₁₇H₁₃N₄S₂ [M+H]⁺
337.05761, encontrado 337.05976.

***N*-[3,5-Bis(benzo[*b*]tiofen-3-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio (49c)¹⁶²**



A partir de 330 mg de la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, 534 mg del ácido 3-benzo[*b*]tiofenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de reflujo se obtienen 387 mg de la aminida de piridinio **49c** como un sólido naranja. p.f.: 104–106 °C (AcOEt) Rdto. = 89%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1555, 1515, 1486, 1408, 1208, 1144, 862, 784, 758, 732, 700

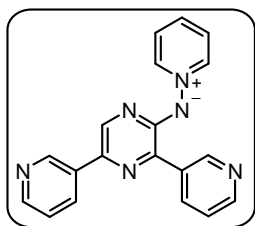
¹H-RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 9.28 (1H, s, *H*2''); 9.08 (1H, ddd, *J* = 8.2, 1.3 y 0.7 Hz, *H*4''); 8.94 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.56 (1H, ddd, *J* = 7.4, 1.4 y 0.7 Hz, *H*4''); 8.10 (1H, s, *H*6'); 8.06 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4); 7.97 (2H, m, *H*7'' y *H*7'''); 7.87 (2H, dd, *J* = 7.7 y 7.0 Hz, *H*3(5)); 7.82 (1H, s, *H*2''); 7.34 (4H, m, *H*5'', *H*5''', *H*6'' y *H*6''')

¹³C-RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 158.0 (*C*2'), 144.4 (*C*2(6)), 141.7 (*C*7a''), 140.5 (*C*7a'''), 140.1 (*C*3a''), 138.7 (*C*3a'''), 138.2 (*C*6'), 136.8 (*C*4), 136.3 (*C*3'), 134.6 (*C*3''), 133.8 (*C*5'), 132.0 (*C*3'''), 130.5 (*C*2'''), 127.6 (*C*3(5)), 127.3 (*C*4'''), 125.6 (*C*4''), 125.2 (*C*6''), 124.9 (*C*5'' y *C*5'''), 124.8 (*C*6'''), 123.5 (*C*7'''), 123.1 (*C*7''), 122.0 (*C*2'')

MS (ESI, MeOH, *m/z*): 437 (100, *M*+1), 358 (80), 277 (41), 245 (56).

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculado para C₂₅H₁₇N₄S₂ [*M*+H]⁺ 437.08891, encontrado 437.09109.

***N*-[3,5-Bis(piridin-3-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio (**49d**)¹⁶²**



A partir de 330 mg de la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, 369 mg del ácido 3-piridinilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de reflujo se obtienen 290 mg del compuesto **49d** como un sólido naranja. p.f.: 220–221 °C (EtOH–Et₂O). Rdto. = 89%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1555, 1496, 1445, 1407, 1365, 1309, 1270, 1147, 709.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.55 (1H, d, J = 2.1 Hz, $H2''$); 9.09 (1H, d, J = 2.3 Hz, $H2''$); 8.85 (1H, ap tt, J = 8.1 y 2.1 Hz, $H4''$); 8.80 (2H, dd, J = 6.9 y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.55 (1H, dd, J = 4.9 y 1.8 Hz, $H6''$); 8.43 (1H, dd, J = 4.9 y 1.8 Hz, $H6''$); 8.37 (1H, ap dt, J = 8.1 y 2.3 Hz, $H4''$); 8.19 (1H, tt, J = 7.5 y 1.3 Hz, $H4$); 8.18 (1H, s, $H6'$); 7.92 (2H, dd, J = 7.5 y 6.9 Hz, $H3(5)$); 7.55 (1H, dd, J = 8.1 y 4.9 Hz, $H5''$); 7.48 (1H, dd, J = 8.1 y 4.9 Hz, $H5''$).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 159.4 ($C2'$), 150.2 ($C2'''$), 148.5 ($C6''$), 147.4 ($C6'''$), 145.8 ($C2''$), 145.2 ($C2(6)$), 139.2 ($C4$), 138.5 ($C6'$), 138.4 ($C4'''$), 137.8 ($C3'$), 136.1 ($C3'''$), 135.3 ($C3''$), 134.6 ($C5'$), 133.3 ($C4''$), 128.3 ($C3(5)$), 125.0 ($C5''$), 124.2 ($C5'''$).

MS (CI, m/z): 327 (7, M+1), 278 (10), 250 (60), 173 (10), 124 (10), 108 (17), 80 (100).

Análisis calculado para C₁₉H₁₄N₆ · 1/2 H₂O (%):

C: 68.05	H: 4.51	N: 25.06
Hallado C: 67.78	H: 4.42	N: 24.77

1.6. Reacciones de monoacoplamiento selectivo sobre la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio.

Procedimiento general

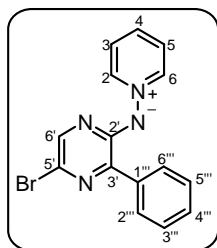
Sobre una mezcla de la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22** (1.0 mmol, 330 mg), carbonato potásico (10 mmol, 1.38 g) y el correspondiente ácido borónico (1.1 mmol) se adicionan 10 mL de una mezcla tolueno-etanol (4:1)

Entonces, al sistema se añade el catalizador Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 5 mol%), se sella y desoxigena con tres ciclos de vacío y relleno con atmósfera inerte y se somete a agitación mientras se calienta la mezcla a reflujo.

La evolución de la reacción se sigue por TLC y una vez que se ha consumido la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22** se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente, para seguidamente filtrar las sales inorgánicas a través de un filtro de *Gel de sílice* o *Celite*, el filtro se lava con acetonitrilo hasta que las aguas de filtrado aparezcan incoloras. El filtrado se evapora a sequedad y el crudo se purifica por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y acetato de etilo como eluyente. La aminida de piridinio se recrystaliza del disolvente adecuado.

En el caso de las aminidas de piridinio **52a** y **52b** se realizó también la reacción siguiendo el mismo procedimiento en presencia de un 1 mol% del catalizador. Los rendimientos obtenidos se encuentran reflejados entre paréntesis.

N-(5-Bromo-3-fenilpirazin-2-il)aminida de piridinio (**52a**)¹⁶²



A partir de la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, 122 mg del ácido fenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 3 horas de reflujo se obtienen 245 mg de la aminida de piridinio **52a** como un sólido naranja brillante, p.f.: 197–199 °C (AcOEt), Rdto. = 75%.

La reacción con 1 mol% tardó 48 horas en consumir la aminida de piridinio de partida obteniendo un 87% de la aminida de piridinio **52a**.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1484, 1404, 1372, 1239, 696.

^1H -RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 8.74 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.3 Hz, $\text{H2}(6)$); 8.20 (2H, dd, $J = 8.4$ y 1.5 Hz, $\text{H2}'''(6''')$); 7.71 (1H, tt, $J = 7.6$ y 1.3 Hz, H4); 7.63 (1H, s, $\text{H6}'$); 7.54 (2H, dd, $J = 7.6$ y 7.0 Hz, $\text{H3}(5)$); 7.36 (3H, m, $\text{H3}'''(5''')$ y $\text{H4}'''$)

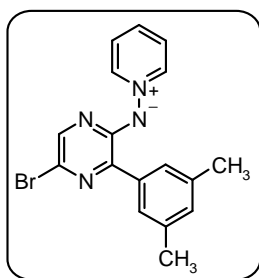
^{13}C -RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 158.6 ($\text{C2}'$), 144.4 ($\text{C2}(6)$), 141.3 ($\text{C6}'$), 140.2 ($\text{C3}'$), 138.7 ($\text{C1}'''$), 137.3 (C4), 130.0 ($\text{C3}(5)$), 128.9 ($\text{C4}'''$), 128.1 ($\text{C3}'''(5''')$), 127.7 ($\text{C2}'''(6''')$), 120.5 ($\text{C5}'$).

MS (ESI, MeOH, m/z): 329/327 (86/100, $\text{M}+1$), 250/248 (27/28), 135 (5).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$ (%):

	C: 55.07	H: 3.39	N: 17.12
Hallado:	C: 55.28	H: 3.60	N: 16.93

***N*-[5-Bromo-3-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (**52b**)**¹⁶²



A partir de la *N*-(3,5-dibromo-pirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, 150 mg del ácido 3,5-dimetilfenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 8 horas de reflujo se obtienen 301 mg de la aminida de piridinio **52b** como un sólido marrón, p.f.: 82–84 °C, Rdto. = 72%

La reacción con 1 mol% tardó 48 horas en consumir la aminida de piridinio de partida obteniendo un 85% de la aminida de piridinio **52b**.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2913, 1600, 1521, 1487, 1398, 1212, 1142, 852, 765, 697, 671

^1H -RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 8.80 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.07 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, $H4$); 8.02 (2H, s ancho, $H2'''(6''')$); 7.86 (2H, dd, $J = 7.7$ y 7.0 Hz, $H3(5)$); 7.51 (1H, s, $H6'$); 6.97 (1H, s ancho, $H4'''$); 2.30 (6H, s, CH_3)

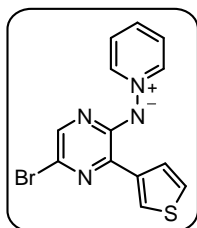
^{13}C -RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 158.6 ($\text{C}2'$), 144.4 ($\text{C}2(6)$), 141.0 ($\text{C}6'$), 138.6 ($\text{C}3'$), 137.2 ($\text{C}4$), 137.1 ($\text{C}1'''$), 130.4 ($\text{C}3'''(5''')$), 127.8 ($\text{C}3(5)$), 127.8 ($\text{C}2'''(6''')$), 123.3 ($\text{C}4'''$), 120.5 ($\text{C}5'$), 21.5 (CH_3)

MS (ESI, MeOH, m/z): 357/355 (99/100, $M+1$), 278/276 (41/41).

Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4$ (%):

	C: 57.48	H: 4.26	N: 15.77
Hallado:	C: 57.80	H: 4.46	N: 15.50

***N*-[5-Bromo-3-(tiofen-3-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio (52c)**¹⁶²



A partir de la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, 141 mg del ácido 3-tiofenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 12 horas de reflujo se obtienen 279 mg de la aminida de piridinio **52c** como un sólido rojo intenso, p.f.: 162–165 °C ($\text{AcOEt-Et}_2\text{O}$), Rdto. = 84%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1526, 1484, 1409, 1369, 1349, 1242, 1190, 1146, 1106, 807, 768

^1H -RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 8.91 (1H, dd, $J = 3.1$ y 1.3 Hz, $H2'''$); 8.86 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.12 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, $H4$); 7.98 (1H, dd, $J = 5.1$ y 1.2 Hz, $H4'''$); 7.90 (2H, dd, $J = 7.7$ y 7.0 Hz, $H3(5)$); 7.53 (1H, s, $H6'$); 7.41 (1H, dd, $J = 5.1$ y 3.1 Hz, $H5'''$)

^{13}C -RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 157.7 ($\text{C}2'$), 144.4 ($\text{C}2(6)$), 140.3 ($\text{C}6'$), 139.9 ($\text{C}3'$), 137.4 ($\text{C}4$), 136.2 ($\text{C}3'''$), 129.2 ($\text{C}4'''$), 127.8 ($\text{C}2'''$), 127.6 ($\text{C}3(5)$), 124.3 ($\text{C}5'''$), 119.6 ($\text{C}5'$)

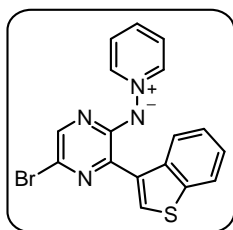
MS (ESI, MeOH, m/z): 335/333 (35/35, $M+1$), 256/254 (67/64), 80 (100).

Análisis calculado para $C_{13}H_9BrN_4S$ (%):

C: 46.86 H: 2.72 N: 16.81 S: 9.62

Hallado: C: 46.90 H: 2.84 N: 16.49 S: 9.71

***N*–[3–(Benzo[*b*]tiofen–3–il)–5–Bromopirazin–2–il]aminida de piridinio (52d)**¹⁶²



A partir de la *N*–(3,5–dibromopirazin–2–il)aminida de piridinio **22**, 196 mg del ácido 3–benzo[*b*]tiofenilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 12 horas de reflujo se obtienen 309 mg de la aminida de piridinio **52d** como un sólido naranja, p.f.: 199–202 °C (AcOEt), Rdto. = 84%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1513, 1481, 1405, 1215, 1145, 855, 811, 782, 754, 730, 660, 514, 472

^1H –RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 9.39 (1H, s, $H2''$); 9.07 (1H, m, $H4''$); 8.86 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.15 (1H, tt, $J = 7.8$ y 1.3 Hz, $H4$); 7.97 (1H, m, $H7''$); 7.92 (2H, dd, $J = 7.8$ y 7.0 Hz, $H3(5)$); 7.57 (1H, s, $H6'$); 7.46 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.0$ y 1.3 Hz, $H5''$ ó $H6''$); 7.39 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.4$ y 1.5 Hz, $H6''$ ó $H5''$)

^{13}C –RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 158.4 ($C2'$), 144.6 ($C2(6)$), 140.4 ($C7a''$), 140.1 ($C6'$), 139.4 ($C3a''$), 137.8 ($C4$), 136.6 ($C3'$), 132.0 ($C3''$), 131.4 ($C2''$), 127.7 ($C3(5)$), 126.8 ($C4''$), 125.0 ($C5''$ ó $C6''$), 125.0 ($C6''$ ó $C5''$), 123.1 ($C7''$), 118.8 ($C5'$)

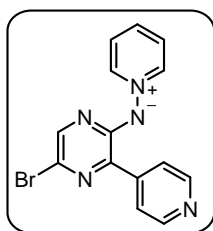
MS (ESI, MeOH, m/z): 385/383 (94/100, $M+1$), 306/304 (39/38), 113 (11).

Análisis calculado para $C_{17}H_{11}BrN_4S$ (%):

C: 53.28 H: 2.89 N: 14.62 S: 8.37

Hallado: C: 53.55 H: 2.91 N: 14.45 S: 8.17

***N*-[5-Bromo-3-(piridin-4-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio (52e)¹⁶²**



A partir de la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, 135 mg del ácido 3-piridinilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 4 horas de reflujo se obtienen 252 mg de la aminida de piridinio **52e** como un sólido verde, p.f.: 229–231 °C (Tolueno), Rdto. = 77 %

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1593, 1546, 1520, 1484, 1427, 1366, 1255, 1174, 1144, 823, 753, 658, 538

¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 8.82 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.59 (2H, m, *H*2'''(6''')); 8.44 (2H, m, *H*3'''(5''')); 8.18 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4); 7.94 (2H, dd, *J* = 7.7 y 7.0 Hz, *H*3(5)); 7.65 (1H, s, *H*6').

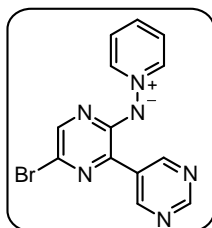
¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 159.3 (*C*2'), 150.1 (*C*2'''(6''')), 145.5 (*C*4'''), 144.7 (*C*2(6)), 143.8 (*C*6'), 140.4 (*C*3'), 138.3 (*C*4), 128.0 (*C*3(5)), 123.5 (*C*3'''(5''')), 120.1 (*C*5')

MS (ESI, MeOH, *m/z*): 358/356 (13/13, *M*+1), 330/328 (95/100), 249 (12), 248 (22).

Análisis calculado para C₁₄H₁₀BrN₅·1/2H₂O (%):

	C: 49.87	H: 3.29	N: 20.77
Hallado:	C: 49.50	H: 3.54	N: 20.70

***N*-[5-Bromo-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio (52f)¹⁶²**



A partir de la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **22**, 136 mg del ácido 5-pirimidinilborónico y siguiendo el procedimiento general, tras 16 horas de reflujo se obtienen 197 mg de la aminida de piridinio **52f** como un sólido naranja pálido, p.f.: 235–238 °C (Tolueno), Rdto. = 60%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1614, 1527, 1476, 1463, 1414, 1204, 1042, 788, 749

^1H -RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 9.74 (2H, s, $H4'''(6''')$); 9.07 (1H, s, $H2'''$); 8.86 (2H, dd, $J = 6.9$ y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.19 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, $H4$); 7.95 (2H, dd, $J = 7.7$ y 6.9 Hz, $H3(5)$); 7.65 (1H, s, $H6'$)

^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 157.5 ($C2'$), 156.6 ($C4'''$), 155.5 ($C2'''(6''')$), 143.4 ($C2(6)$), 142.4 ($C6'$), 137.9 ($C4$), 132.2 ($C3'$), 130.3 ($C1'''$), 127.0 ($C3(5)$), 118.3 ($C5'$)

MS (ESI, MeOH, m/z): 330/328 (6/6, $M+1$), 202 (31), 160 (100).

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_6$ (%):

	C: 47.44	H: 2.76	N: 25.53
Hallado	C: 47.20	H: 2.94	N: 25.80

1.7. Reacciones de monoacoplamiento sobre las *N*-(5-bromopirazin-2-il)aminidas de piridinio 3-sustituidas

Procedimiento general

A una mezcla de una de las *N*-(5-Bromopirazin-2-il)aminida de piridinio 3-sustituidas **52** (1.0 mmol), carbonato potásico (10 mmol, 1.38 g) y el correspondiente ácido borónico (1.5 mmol) se adicionan 10 mL de una mezcla tolueno-etanol (4:1)

Entonces, al sistema se añade el catalizador Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 5 mol%), se sella y desoxigena con tres ciclos de vacío y relleno con atmósfera inerte y se somete a agitación mientras se calienta la mezcla a reflujo.

La reacción se mantiene a reflujo durante 8 horas para que se complete la reacción. Una vez que se ha consumido el compuesto de partida **52** se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente, para seguidamente filtrar las sales inorgánicas a través de un filtro de *Gel de sílice* o *Celite*, el filtro se lava con acetonitrilo hasta que las aguas de filtrado aparezcan incoloras. El filtrado se evapora a sequedad y el crudo se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice y acetato de etilo como eluyente. La aminida de piridinio 3,5-disustituida obtenida se recrystaliza del disolvente adecuado.

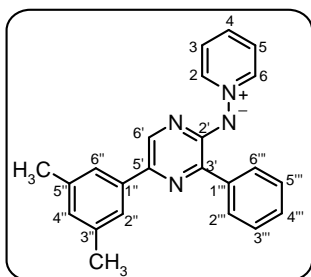
Los compuestos **54a**, **54b**, **54e** y **54h** se aislaron como aceites; para la purificación de los tres primeros se les transformó en los correspondientes bromhidratos por adición de ácido bromhídrico, procesándose de igual manera que las aminidas **27** o **49**.

Tras la adición de ácido bromhídrico (48% v/v, 3.0 equivalentes) y su posterior evaporación se obtuvo un residuo al cual se añadió acetato de etilo y trató en un baño de ultrasonidos, para finalmente ser filtrado y recrystalizado de etanol.

Para recuperar la aminida de piridinio de los correspondientes hidrobromuros se suspende el producto en acetona en un sintetizador de péptidos y seguidamente se añade la resina de

intercambio iónico Amberlite IRA-68. El sistema se pone bajo agitación mecánica hasta que se alcance el equilibrio, observándose una disolución de color rojo intenso correspondiente a la aminida de piridinio. La resina se elimina por filtración y tras evaporar disolvente del filtrado se obtiene la aminida de piridinio deseada con una elevada pureza.

***N*-[3-Fenil-5-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (54a)**¹⁶²



A partir 327 mg de la *N*-(5-bromo-3-fenilpirazin-2-il)aminida de piridinio **52a**, 300 mg del ácido 3,5-dimetilfenilborónico y siguiendo el procedimiento general, se obtiene la aminida de piridinio **54a** como un aceite de color rojo oscuro.

La purificación de **54a** a través de la formación del bromhidrato permitió obtener 348 mg de un sólido rojo, p.f.: 72–74 °C, Rdto. = 99%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3051, 2915, 1599, 1500, 1404, 1240, 1143, 1028, 848, 758, 695, 666, 542

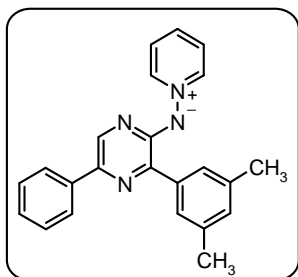
¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 8.95 (2H, dd, J = 7.0 y 1.3 Hz, $H_{2(6)}$); 8.50 (2H, dd, J = 8.4 y 1.4 Hz, $H_{2'''(6''')}$); 8.13 (1H, s, $H_{6'}$); 8.04 (1H, tt, J = 7.7 y 1.3 Hz, H_4); 7.86 (2H, dd, J = 7.7 y 7.0 Hz, $H_{3(5)}$); 7.61 (2H, s ancho, $H_{2''(6'')}$); 7.38 (3H, m, $H_{3'''}$, $4'''$ y $5'''$); 6.89 (1H, s ancho, $H_{4''}$); 2.32 (6H, s, CH_3).

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 158.1 ($C_{2'}$); 144.0 ($C_{2(6)}$); 140.4 ($C_{3''(5'')}$); 139.3 ($C_{1'''}$); 138.5 ($C_{3'}$); 138.1 ($C_{1''}$); 136.8 ($C_{6'}$); 136.3 (C_4); 132.7 ($C_{5'}$); 130.3 ($C_{2''(6'')}$); 128.9 ($C_{4'''}$); 128.4 ($C_{3'''(5''')}$); 128.0 ($C_{3(5)}$); 127.5 ($C_{4''}$); 123.1 ($C_{2''(6'')}$); 21.5 (CH_3).

MS (ESI, m/z): 354(M+1, 20) 353(M+1, 66), 274(100), 245(16)

HRMS (ESI-TOF, MeOH) Calculado para $C_{23}H_{21}N_4$ $[M+H]^+$ 353.17607, encontrado 353.17960.

***N*-[5-*Fenil*-3-(3,5-*dimetilfenil*)pirazin-2-il]aminida de piridinio (54b)**¹⁶²



A partir 355 mg de la *N*-[5-bromo-3-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]-aminida de piridinio **52b**, 183 mg del ácido fenilborónico y siguiendo el procedimiento general, se obtiene la aminida de piridinio **54b** como un aceite de color rojo oscuro.

La purificación de **54b** a través de la formación del bromhidrato (p.f.: 173–175 °C) permitió obtener 346 mg de un aceite de color rojo, Rdto. = 95%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3106, 1662, 1595, 1555, 1507, 1485, 1465, 1401, 1219, 855, 769, 760, 689, 667, 591

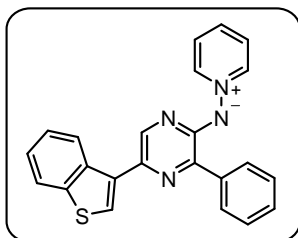
^1H -RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 8.94 (2H, dd, $J = 7.0$ y 1.3 Hz, $H_2(6)$); 8.14 (1H, s, H_6'); 8.07 (2H, s ancho, $H_2'''(6''')$); 8.05 (1H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, H_4); 7.98 (2H, dd, $J = 8.4$ y 1.3 Hz, $H_2''(6'')$); 7.86 (2H, dd, $J = 7.7$ y 7.0 Hz, $H_3(5)$); 7.38 (2H, ap t, $J = 7.7$ Hz $H_3''(5'')$); 7.23 (1H, tt, $J = 7.3$ y 1.3 Hz, H_4''); 6.98 (1H, s ancho, H_4'''); 2.35(6H, s CH_3)

^{13}C -RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 157.8 (C_2'); 144.1 ($\text{C}_2(6)$); 140.4 ($\text{C}_3'''(5''')$); 140.1 (C_1''' ó C_1''), 139.5 (C_1'' ó C_1'''); 137.7 (C_3'); 137.1 (C_6'); 136.6 (C_4); 136.5 (C_5'); 130.0 (C_4'''); 129.3 ($\text{C}_3''(5'')$); 128.2 ($\text{C}_3(5)$); 127.5 ($\text{C}_2'''(6''')$); 127.2 (C_4''); 125.1 ($\text{C}_2''(6'')$); 21.6 (CH_3).

MS (ESI, m/z): 354($M+1$, 15) 353($M+1$, 52), 302(10), 274(100), 245(8)

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculada para $C_{23}H_{21}N_4$ $[M+H]^+$ 353.17607, encontrado 353.17911

***N*-[5-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-3-fenil-pirazin-2-il]aminida de piridinio (**54c**)¹⁶²**



A partir 327 mg de la *N*-(5-bromo-3-fenilpirazin-2-il)aminida de piridinio **52a**, 267 mg del ácido 3-benzo[*b*]tiofenilborónico y siguiendo el procedimiento general, se obtienen 346 mg de la aminida de piridinio **54c** como un sólido de color rojo, p.f.: 82–84 °C (AcOEt), Rdto. = 89%

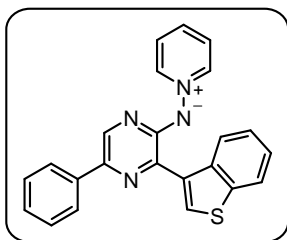
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3053, 1667, 1515, 1485, 1405, 1141, 760, 735, 696, 665, 535

¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 9.05 (2H, dd, *J* = 7.0 y, 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.68 (1H, m, *H*4''); 8.50 (2H, m, *H*2'''(6''')); 8.20 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4); 8.19 (1H, s, *H*6'); 7.97 (3H, m, *H*3(5) y 7''), 7.89 (1H, s, *H*2''), 7.43 (5H, m, *H*3'''(5'''), *H*4''', *H*6'' y *H*5'').

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 155.9 (*C*2'), 145.0 (*C*2(6)), 141.6 (*C*7a''), 140.1 (*C*3a''), 139.4 (*C*1'''), 138.7 (*C*4), 138.6 (*C*6'), 137.8 (*C*3') , 137.8 (*C*5'), 135.4 (*C*3''), 130.3 (*C*2'''(6''')), 128.8 (*C*4'''), 128.4 (*C*3'''(5''')), 127.9 (*C*3(5)), 125.5 (*C*4''), 125.2 (*C*6''), 125.1 (*C*5''), 123.5 (*C*7''), 123.1 (*C*2'').

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculado para C₂₃H₁₇N₄S [M+H]⁺ 381.11684, encontrado 381.12026.

***N*-[3-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-fenilpirazin-2-il]aminida de piridinio (**54d**)¹⁶²**



A partir de 383 mg de la *N*-[3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-bromopirazin-2-il]aminida de piridinio **52d**, 183 mg del ácido fenilborónico y siguiendo el método general, se obtienen 338 mg de la aminida de piridinio **54d**, como un sólido de color naranja claro, p.f.: 90–92 °C (EtOH), Rdto. = 89%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3055, 1483, 1448, 1412, 1368, 1209, 1145, 1019, 763, 734, 694, 665

¹H-RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 9.26 (1H, s, *H*2''); 9.20 (1H, ddd, *J* = 8.2, 1.3 y 0.7 Hz, *H*4''); 8.99 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.23 (1H, s, *H*6'); 8.11 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4); 8.07 (2H, m, *H*2''(6'')); 8.03 (1H, ddd, *J* = 8.1, 1.3 y 0.7 Hz, *H*7''); 7.92 (2H, dd, *J* = 7.7 y 7.0 Hz, *H*3(5)); 7.51 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.0 y 1.2 Hz, *H*5''' ó *H*6'''); 7.47 (2H, dd, *J* = 8.2 y 7.4 Hz, *H*3''(5'')); 7.46 (1H m, *H*6''' ó *H*5'''); 7.31 (1H, tt, *J* = 7.4 y 1.2 Hz, *H*4'')

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 158.2 (*C*2'), 144.4 (*C*2(6)), 140.4 (*C*7a'''), 140.1 (*C*3a'''), 139.7 (*C*1''), 136.8 (*C*4), 136.6 (*C*3' ó *C*5'), 136.5 (*C*5' ó *C*3'), 136.2 (*C*6'), 133.7 (*C*3''') 130.5 (*C*2'''), 129.4 (*C*3''(5'')) 127.5 (*C*3(5)), 127.1 (*C*4'' ó *C*4'''), 126.9 (*C*4''' ó *C*4''), 125.1 (*C*2''(6'')), 125.0 (*C*5''' ó *C*6'''), 124.9, (*C*6''' ó *C*5'''), 123.1 (*C*7''').

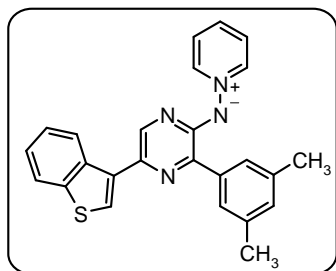
MS (ESI, MeOH, *m/z*): 382 (19, *M*+1), 381 (59, *M*+1), 303 (30), 302 (100).

Análisis calculado para C₂₃H₁₆N₄S (%):

C: 72.61 H: 4.24 N: 14.73 S: 8.43

Hallado: C: 72.29 H: 4.41 N: 14.36 S: 8.08

***N*-[5-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-3-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (**54e**)¹⁶²**



A partir de 355 mg de la *N*-[5-bromo-3-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]aminida de piridinio **52b**, 355 mg del ácido 3-benzo[*b*]tiofenilborónico y siguiendo el procedimiento general, se obtienen la aminida de piridinio **54e** como un aceite de color rojo oscuro.

La purificación de **54e** a través de la formación del bromhidrato permitió obtener 346 mg de un sólido rojo, p.f.: 69–71 °C (AcOEt), Rdto. = 90%

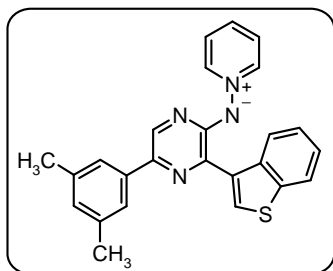
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2917, 1600, 1515, 1470, 1397, 1210, 1140, 761, 735, 669

¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 8.95 (2H, dd, *J* = 6.8 y 1.2 Hz, *H*2(6)); 8.68 (1H, m, *H*4''); 8.12 (2H, s ancho, *H*2'''(6''')); 8.09 (1H, s, *H*6'); 8.05 (1H, tt, *J* = 6.8 y 1.2 Hz, *H*4); 7.96 (1H, m, *H*7''); 7.87 (2H, dd, *J* = 7.6 y 6.8 Hz, *H*3(5)); 7.80 (1H, s, *H*2''); 7.41 (2H, m, *H*5'' y 6''); 7.00 (1H, s ancho, *H*4'''); 2.35 (6H, s, CH₃)

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 157.6(C2'), 144.2 (C2(6)), 141.6 (C7a''), 140.1 (C3'''(5''')), 140.0 (C3a''), 138.8 (C1'''), 138.6 (C4), 137.1 (C6'), 136.4 (C3'), 136.2 (C5'), 136.1 (C3''), 130.0 (C4'''), 128.1 (C3(5)), 127.5 (C2'''(6''')), 125.6 (C4''), 125.1 (C5'' o C6''), 124.9 (C6'' o C5''), 123.4 (C7''), 121.9 (C2''), 21.6 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculado para C₂₅H₂₁N₄S [M+H]⁺ 409.14814, encontrado 409.15105.

***N*-[3-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]-aminida de piridinio (**54f**)¹⁶²**



A partir de 383 mg de la *N*-[3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-bromo-pirazin-2-il]aminida de piridinio **52d**, 335 mg del ácido 3,5-dimetilfenil-borónico y siguiendo el método general, se obtienen 335 mg de la aminida de piridinio **54f** como un sólido de color rojo. p.f.: 77–79 °C (Et₂O). Rdto. = 82%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2913, 1600, 1492, 1406, 1360, 1205, 1145, 760, 733, 697, 667

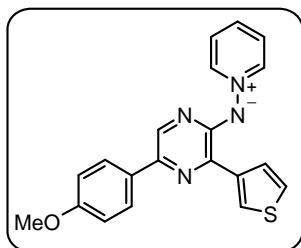
¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 9.19 (1H, s, *H*2''); 9.16 (1H, m, *H*4''); 8.96 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.16 (1H, s, *H*6'); 8.06 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4); 7.98 (1H, m, *H*7''); 7.88 (2H, dd, *J* = 7.7 y 7.0 Hz, *H*3(5)); 7.64 (2H, s ancho, *H*2''(6'')); 7.46 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.0 y 1.4 Hz, *H*5''' ó *H*6'''); 7.39 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.0 y 1.4 Hz, *H*6''' ó *H*5'''); 6.91 (1H, s ancho, *H*4''); 2.34 (6H, s, CH₃)

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 157.7 (C2'), 144.3 (C2(6)), 140.5 (C3''(5'')), 140.2 (C7a''), 139.6 (C3a'''), 138.6 (C4), 137.3 (C1''), 136.8 (C3'), 136.7 (C5'), 136.1 (C6'), 133.8 (C3'''), 130.4 (C2'''), 128.9 (C4''), 127.5 (C3(5)), 127.0 (C4'''), 124.9 (C5''' ó C6'''), 124.8 (C6''' ó 5'''), 123.3 (C2''(6'')), 123.2 (C7'''), 21.6 (CH₃)

MS (ESI, *m/z*): 410 (25, *M*+1), 409 (73, *M*+1), 331 (25), 330 (100), 277 (9), 245 (13)

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculado para C₂₅H₂₁N₄S [*M*+H]⁺ 409.14814, encontrado 409.15118.

***N*-[5-(4-Metoxifenil)-3-(tiofen-3-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio (54g)¹⁶²**



A partir de 333 mg de la *N*-[5-bromo-3-(tiofen-3-il)pirazin-2-il]-aminida de piridinio **52c**, 228 mg del ácido 4-metoxifenilborónico y siguiendo el método general, se obtienen 292 mg de la aminida de piridinio **54g** como un sólido de color rojo, p.f.: 149–150 °C (Et₂O), Rdto. = 81%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3108, 2835, 1607, 1555, 1489, 1421, 1368, 1244, 1182, 1144, 1033, 834, 667

¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 8.99 (2H, dd, J = 7.0 y 1.2 Hz, $H2(6)$); 8.95 (1H, dd, J = 3.1 y 1.2 Hz, $H2'''$); 8.26 (1H, dd, J = 5.1 y 1.2 Hz, $H4'''$); 8.08 (1H, s, $H6'$); 8.00 (1H, tt, J = 7.6 y 1.2 Hz, $H4$); 7.93 (2H, ap d, J = 8.9 Hz, $H2''(6'')$); 7.84 (2H, dd, J = 7.7 y 7.0 Hz, $H3(5)$); 7.41 (1H, dd, J = 5.1 y 3.1 Hz, $H5'''$); 6.97 (2H, ap d, J = 8.9 Hz, $H3''(5'')$); 3.80 (3H, s, OCH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 159.7 ($C4''$), 157.0 ($C2'$), 143.8 ($C2(6)$), 141.6 ($C3'$), 137.0 ($C5'$), 136.7 ($C3'''$), 135.6 ($C6'$ ó $C4$), 135.3 ($C4$ ó $C6'$), 132.3 ($C1''$), 129.8 ($C4'''$), 127.3 ($C3(5)$), 127.2 ($C2'''$), 126.4 ($C2''(6'')$), 123.8 ($C5'''$), 114.7, ($C3''(C5'')$), 55.5 (CH₃O).

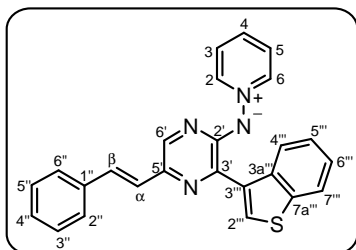
MS (ESI, MeOH, m/z): 361 (100, M+1), 360 (66, M+1), 284 (71), 282 (51), 80 (43).

Análisis calculado para C₂₀H₁₆N₄OS·1/2H₂O (%):

C: 65.02 H: 4.64 N: 15.26 S: 8.68

Hallado: C: 64.66 H: 4.40 N: 14.96 S: 8.79

***N*-[3-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-(*trans*-2-fenilvinil)pirazin-2-il]-aminida de piridinio (**54h**)**¹⁶²



A partir 383 mg de la *N*-[5-bromo-3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-pirazin-2-il]aminida de piridinio **52d**, 222 mg del ácido *trans*-2-fenilvinilborónico y siguiendo el procedimiento general, se obtienen 264 mg de la aminida de piridinio **54h** como un aceite de color rojo, Rdto. = 65%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3111, 3055, 2923, 1548, 1485, 1421, 1379, 1227, 1200, 1145, 751, 692, 668

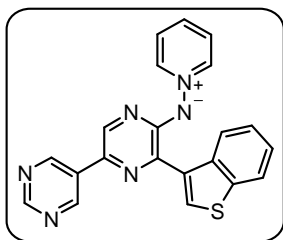
¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 9.19 (1H, s, *H*2''); 9.18 (1H, d ancho, *J* = 8.5 Hz, *H*4''); 8.93 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.08 (1H, tt, *J* = 7.6 y 1.3 Hz, *H*4); 7.98 (1H, d ancho, *J* = 7.9 Hz, *H*7''); 7.88 (2H, dd, *J* = 7.6 y 7.0 Hz, *H*3(5)); 7.70 (1H, s, *H*6'); 7.57 (2H, m, *H*2''(6'')); 7.51 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.0 y 1.3 Hz, *H*5''); 7.42 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, *H* _{α}); 7.40 (1H, m, *H*6''); 7.34 (2H, t ancho, *J* = 7.5 Hz, *H*3''(5'')); 7.23 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, *H* _{β}); 7.19 (1H, tt, *J* = 7.5 y 1.3 Hz, *H*4'').

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 158.3 (*C*2'), 144.3 (*C*2(6)), 140.4 (*C*7a'''), 140.2 (*C*3a'''), 139.5 (*C*6'), 139.2 (*C*1''), 137.7 (*C*3'), 136.8 (*C*4), 135.8 (*C*5'), 133.7 (*C*3'''), 130.7 (*C*2'''), 129.4 (*C*3''(5'')), 127.5 (*C*3(5)), 127.4 (*C*4''), 127.1 (*C*4'''), 127.0, (*C* _{β}), 126.9 (*C*2''(6'')), 125.5, (*C* _{α}), 124.9 (*C*5''' y *C*6'''), 123.1 (*C*7''').

MS (ESI) (*m/z*): 408 (29, *M*+1), 407 (81, *M*+1), 329 (27), 328 (100), 277 (9), 245 (13), 133 (16).

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculado para C₂₅H₁₉N₄S [*M*+*H*]⁺ 407.13249, encontrado 407.13536.

***N*-[3-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-(pirimidin-5-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio (**54i**)**¹⁶²



A partir 383 mg de la *N*-[3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-bromopirazin-2-il]aminida de piridinio **52d**, 186 mg del ácido 5-pirimidinilborónico y siguiendo el procedimiento general, se obtienen 344 mg de la aminida de piridinio **54i**, como un sólido de color naranja claro, p.f.: 215–217 °C (EtOH), Rdto. = 90%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3111, 3046, 1548, 1489, 1405, 1221, 1146, 760, 734

¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 9.30 (2H, s, *H*4''(6'')); 9.24 (1H, s, *H*2'''); 9.05 (1H, d ancho, *J* = 7.7 Hz, *H*4'''); 9.00 (1H, s, *H*2''); 8.91 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.27 (1H, s, *H*6'); 8.20 (1H, tt, *J* = 7.7 y 7.0 Hz, *H*4); 7.98 (3H, m, *H*3(5) y *H*7'''); 7.50 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.0 y 1.3 Hz, *H*5'''); 7.42 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.8 y 1.4 Hz, *H*6''')

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 159.2 (*C*2'); 156.9 (*C*2''); 152.9 (*C*4''(6'')); 144.8 (*C*2(6)); 140.5 (*C*7a'''); 139.9 (*C*3a'''); 138.1 (*C*4); 137.4 (*C*6'); 133.3 (*C*5'); 132.9 (*C*3'); 131.1 (*C*2'''); 130.3 (*C*3'''); 129.5 (*C*5''); 127.8 (*C*3(5)); 126.6 (*C*4'''); 125.1 (*C*5''' ó *C*6'''); 125.0 (*C*6''' ó *C*5'''); 123.3 (*C*7''').

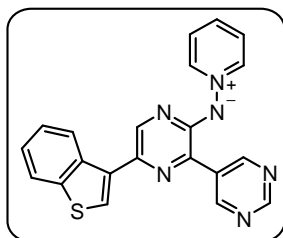
MS (EI, *m/z*): 382 (24, *M*⁺), 303 (100), 275 (26), 171 (24), 79(50)

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculado para C₂₁H₁₅N₆S [*M*+*H*]⁺
383.10734, encontrado 383.11140.

Análisis calculado para C₂₁H₁₄N₆S (%):

	C: 65.95	H: 3.69	N: 21.97	S: 8.38
Hallado:	C: 65.75	H: 3.68	N: 21.70	S: 8.34

***N*-[5-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-il]-aminida de piridinio (**54j**)**¹⁶²



A partir 329 mg de la *N*-[5-bromo-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-il]-aminida de piridinio **52f**, 267 mg del ácido 3-benzo[*b*]tiofenilborónico y siguiendo el método general, se obtienen 328 mg de la aminida de piridinio **54j** como un sólido de color naranja, p.f.: 217–220 °C (EtOH–AcOEt), Rdto. = 86%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3051, 1548, 1516, 1491, 1405, 1145, 759

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.78 (2H, s, *H*4'''(6''')); 9.13 (1H, s, *H*2'''); 8.87 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.2 Hz, *H*2(6)); 8.50 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, *H*4''); 8.14 (1H, s, *H*6''); 8.13 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.2 Hz, *H*4); 8.00 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, *H*7''); 7.92 (1H, s, *H*2''); 7.89 (2H, dd, *J* = 7.7 y 7.0 Hz, *H*3(5)); 7.44 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.1 y 1.2 Hz, *H*5''); 7.40 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.9 y 1.3 Hz, *H*6'');

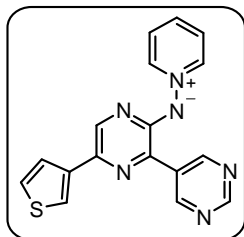
¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 157.3 (*C*2'); 156.5 (*C*2'''); 156.0 (*C*4'''(6''')); 143.6 (*C*2(6)); 140.2(*C*6'); 139.8 (*C*7a''); 137.6 (*C*4); 136.8 (*C*3a''); 134.0 (*C*3''); 133.5 (*C*5'); 131.9 (*C*3'); 130.8 (*C*5'''); 127.0 (*C*3(5)); 124.2 (*C*5'' ó *C*6''); 124.1 (*C*6'' ó *C*5''); 123.7 (*C*4''); 122.6 (*C*7''); 121.8 (*C*2'').

MS (EI, MeOH, *m/z*): 382 (100, M⁺), 303 (47), 275 (31), 172 (55), 79(50)

Análisis calculado para C₂₁H₁₄N₆S·1/2H₂O (%):

	C: 64.43	H: 3.86	N: 21.47	S: 8.19
Hallado:	C: 64.10	H: 3.61	N: 21.07	S: 8.07

***N*-[3-(Pirimidin-5-il)-5-(tiofen-3-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio (54k)¹⁶²**



A partir 329 mg de la *N*-[5-bromo-3-(pirimidin-5-il)pirazin-2-il]aminida de piridinio **52f**, 221 mg del ácido 3-tiofenilborónico y siguiendo el procedimiento general, se obtienen 299 mg de la aminida de piridinio **54k**, como un sólido de color rojo oscuro, p.f.: 183–185 °C (EtOH–AcOEt), Rdto. = 90%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3105, 2923, 1546, 1531, 1497, 1451, 1397, 1336, 1253, 1162, 1143, 1017, 758, 662

¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 9.87 (2H, s, *H*4'''(6''')); 9.07 (1H, s, *H*2'''); 8.96 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.16 (1H, s, *H*6'); 8.10 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4); 7.90 (2H, dd, *J* = 7.7 y 7.0 Hz, *H*3(5)); 7.82 (1H, dd, *J* = 2.9 y 1.3 Hz, *H*2''); 7.68 (1H, dd, *J* = 5.1 y 1.3 Hz, *H*4''); 7.50 (1H, dd, *J* = 5.1 y 2.9 Hz, *H*5'')

¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 158.3 (*C*2'), 157.7 (*C*2'''), 157.6 (*C*4'''(6''')), 144.2 (*C*2(6)), 141.7 (*C*3'), 138.9 (*C*6'), 137.0 (*C*4), 135.6 (*C*5'), 133.3 (*C*3''), 127.9 (*C*5'''), 127.6 (*C*3(5)), 126.7 (*C*4''), 126.0 (*C*2''), 119.0 (*C*5'').

MS (ESI, *m/z*): 333 (100, *M*+1), 254 (51), 80 (9).

HRMS (ESI-TOF, MeOH) calculado para C₁₇H₁₃N₆S [*M*+H]⁺ 333.09169, encontrado 333.09588.

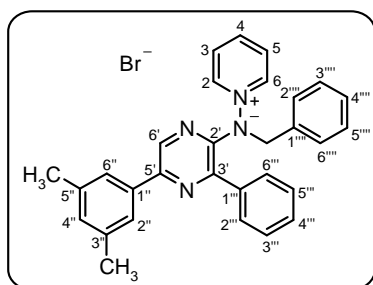
1.8. Alquilación de las *N*-(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas.

Procedimiento general

En un matraz se prepara una disolución de 0.5 mmol de la correspondiente aminida de piridinio **54** en acetona (5 mL) bajo atmósfera de Argón y seguidamente se añaden 4 mmol de un haluro de bencilo. La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente hasta que por TLC se verifique la total consumición de la aminida de piridinio de partida.

Una vez concluida la reacción se evapora el disolvente y se trata el crudo con acetato de etilo. El sólido que aparece se recoge por filtración y se lava con acetato de etilo (25 mL), a fin de eliminar el exceso de agente alquilante y aminida sin reaccionar; obteniendo con gran pureza los bromuros de pirazin-2-ilaminopiridinio disustituídos **55**.

Bromuro de 1-[*N*-bencil-*N*-[3-fenil-5-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]amino}piridinio (55a**)**¹⁶²



Partiendo de 176 mg de la *N*-[3-fenil-5-(3,5-dimetilfenil)-pirazin-2-il]aminida de piridinio **54a** y 0.48 mL (4 mmol) de bromuro de bencilo, se obtienen tras 72 horas de agitación según el procedimiento general 182 mg de **55a** como un sólido blanco, p.f.: 182–184 °C, Rdto. = 78%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3103, 3033, 1616, 1467, 1416, 1371, 1335, 1240, 1158, 1017, 861, 720, 700, 682, 481

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.96 (1H, s, *H*6'); 8.92 (2H, dd, *J* = 6.8 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.51 (1H, tt, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, *H*4); 7.92 (2H, dd, *J* = 7.8 y 6.8 Hz, *H*3(5)); 7.79 (4H, m, *H*2'''(6'') y *H*2''(6'')); 7.54 (3H m, *H*3'''(5'') y *H*4'''); 7.30

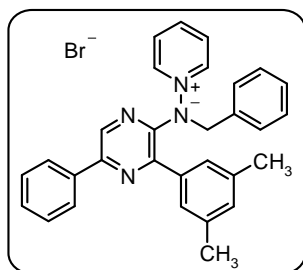
(5H, ap s, $H\text{-Ph}'''$); 7.18 (1H, s ancho, $H4''$); 5.12 (2H, s, CH_2); 2.42 (6H, s, CH_3)

$^{13}\text{C}\text{-RMN}$ (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 152.1, 150.6, 148.3, 148.2, 147.9, 140.0, 138.7, 137.8, 136.6, 134.3, 132.8, 130.9, 130.7, 130.1, 130.1, 130.1, 130.0, 129.7, 125.8, 60.5, 21.4.

MS (ESI, m/z): 443 (97, $\text{M}^+\text{-Br}$), 364 (100)

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_4$ [$\text{M}\text{-Br}$] $^+$ 443.2236, encontrado 443.2228.

Bromuro de 1-{N-bencil-N-[5-fenil-3-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]amino}piridinio (55b)¹⁶²



Partiendo de 176 mg de la N -[5-fenil-3-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]-aminida de piridinio **54b** y 0.48 mL (4 mmol) de bromuro de bencilo, se obtiene tras 72 horas de agitación según el procedimiento general 182 mg de **55b** como un sólido blanco, p.f.: 181–183 °C, Rdto. = 70%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3000, 1615, 1529, 1467, 1399, 1374, 1226, 1184, 1158, 858, 766, 720, 692

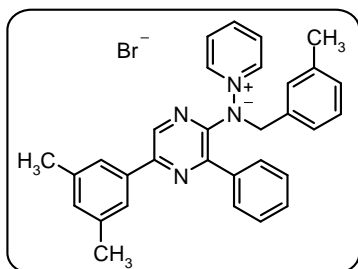
$^1\text{H}\text{-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.96 (1H, s, $H6'$); 8.92 (2H, dd, $J = 6.7$ y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.54 (1H, tt, $J = 7.8$ y 1.3 Hz, $H4$); 8.16 (2H, dd, $J = 7.7$ y 1.6 Hz, $H2''(6'')$); 7.96 (2H, dd, $J = 7.8$ y 6.7 Hz, $H3(5)$); 7.55 (3H, m, $H3''(5'')$ y $H4''$); 7.37 (2H, s ancho, $H2'''(6''')$); 7.30 (5H, m, $H\text{-Ph}'''$); 7.18 (1H, s ancho, $H4''$); 5.13 (2H, s, CH_2); 2.42 (6H, s, CH_3)

$^{13}\text{C}\text{-RMN}$ (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 151.5, 150.8, 148.3, 148.2, 148.0, 140.1, 138.4, 137.7, 136.7, 134.3, 132.3, 131.8, 131.2, 130.5, 130.2, 130.1, 129.7, 128.0, 127.4, 61.5, 21.3.

MS (ESI, m/z): 443 (20, $\text{M}^+\text{-Br}$), 364 (100)

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para $C_{30}H_{27}N_4 [M-Br]^+$
443.2234, encontrado 443.2228.

Bromuro de 1-{N-[3-fenil-5-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]-N-(3-metilbencil)amino}piridinio (55c)¹⁶²



Partiendo de 176 mg de la *N*-[3-Fenil-5-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]aminada de piridinio **54a** y 0.48 mL (4 mmol) del bromuro de 3-metilbencilo, se obtienen tras 72 horas de agitación según el procedimiento general, 182 mg de **55c** como un sólido blanco, p.f.: 187–189 °C, Rdto. = 68%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3104, 3031, 2917, 1616, 1471, 1411, 1370, 1240, 1160, 1017, 859, 765, 745, 725, 700, 682, 656

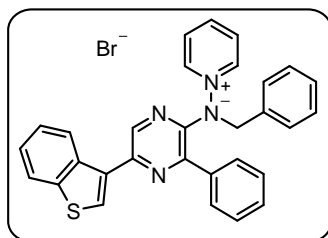
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.96 (1H, s, *H*6''); 8.92 (2H, dd, *J* = 6.8 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.51 (1H, tt, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, *H*4); 7.93 (2H, dd, *J* = 7.8 y 6.8 Hz, *H*3(5)); 7.81 (2H, m, *H*2'''(6''')); 7.78 (2H, s ancho, *H*2''(6'')); 7.55 (3H m, *H*3'''(5''') y *H*4'''); 7.16 (3H, m, *H*4''', *H*5''' y *H*6'''); 7.06 (1H, s ancho, *H*4''); 7.03 (1H, s ancho, *H*2'''); 5.06 (2H, s, *CH*₂); 2.42 (6H, s, *CH*₃); 2.27 (3H, s, *CH*₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 152.3, 150.9, 148.6, 148.6, 148.2, 140.5, 140.2, 139.0, 138.1, 136.8, 134.4, 133.1, 131.6, 131.2, 131.1, 130.4, 130.3, 130.0, 130.0, 128.0, 126.1, 60.9, 21.7, 21.9.

MS (ESI, *m/z*): 457 (100, *M*⁺-Br), 378 (66).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para $C_{31}H_{29}N_4 [M-Br]^+$
457.2392, encontrado 457.2384.

Bromuro de 1-{N-bencil-N-[5-(Benzo[b]tiofen-3-il)-3-fenil-pirazin-2-il]amino}piridinio (55d)¹⁶²



Partiendo de 190 mg de la *N*-[3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-fenil-pirazin-2-il]aminida de piridinio **54d** y 0.48 mL (4 mmol) de bromuro de bencilo, se obtienen tras 72 horas de agitación según el procedimiento general, 201 mg de **55d** como un sólido blanco, p.f.: 165–166 °C, Rdto. = 79%

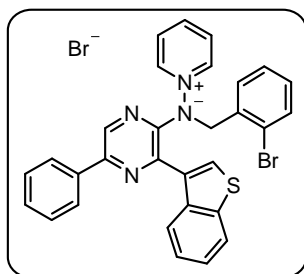
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3009, 2931, 1615, 1512, 1471, 1456, 1428, 1408, 1163, 1058, 760, 732, 702.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.94 (2H, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.80 (1H, s, *H*6'), 8.59 (1H, dd, *J* = 6.1 y 2.8 Hz, *H*4''); 8.43 (1H, tt, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, *H*4); 8.30 (1H, s, *H*2''); 7.87 (3H, m, *H*3(5) y 7''); 7.77 (2H, dd, *J* = 8.0 y 1.5 Hz; *H*2'''(6''')); 7.51 (2H, tt, *J* = 7.3 y 1.5 Hz, *H*3'''(5''')); 7.46 (1H, tt, *J* = 7.3 y 1.5 Hz, *H*4'''); 7.33 (2H, m, *H*6'' y *H*5''); 7.25 (5H, m, *H*-Ph'''); 4.99 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 157.2, 149.6, 149.1, 148.1, 148.0, 147.1, 141.9, 140.1, 140.1, 138.0, 137.5, 134.0, 132.7, 130.9, 130.6, 130.2, 130.0, 129.9, 129.6, 126.0, 125.9, 125.5, 123.7, 60.4.

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₃₀H₂₃N₄S [M-Br]⁺ 471.1643, encontrado 471.1634.

Bromuro de 1-{N-[3-(Benzo[b]tiofen-3-il)-5-fenilpirazin-2-il]-N-(2-bromobencil)amino} piridinio (55e)¹⁶²



Partiendo de 190 mg de la *N*-[3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-fenilpirazin-2-il]aminida de piridinio **54d** y 1.0 g (4 mmol) del bromuro de 2-bromobencilo, se obtienen, tras 270 horas de agitación según el procedimiento general, 255 mg de **55e** como un sólido blanco, p.f. > 130 °C, Rdto. = 78%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3053, 1728, 1612, 1532, 1471, 1416, 1332, 1175, 1027, 766, 739, 694, 508, 472.

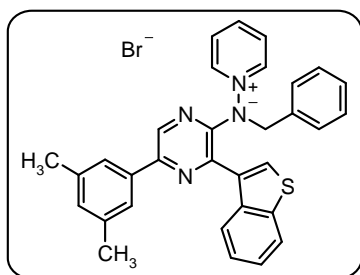
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm) 9.24 (1H, s, *H*6'); 8.38 (2H, dd, *J* = 6.7 y 1.5 Hz, *H*2(6)); 8.23 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.5 Hz, *H*4); 8.20 (2H, dd, *J* = 7.9 y 1.8 Hz, *H*2''(6'')); 7.94 (1H, m, *H*4'''); 7.82 (1H, s, *H*2'''); 7.65 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.7 Hz, *H*3(5)); 7.62 (1H, m, *H*7'''); 7.55 (4H, m, *H*3''(5''), *H*4'', *H*3'''); 7.44 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7.3 y 1.5 Hz, *H*5''' o *H*6'''); 7.37 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.3 y 1.5 Hz, *H*6''' o *H*5'''); 7.28 (3H, m, *H*4''', *H*5''' y *H*6'''); 5.40 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 151.9, 151.8, 147.9, 147.5, 143.6, 141.1, 139.5, 138.2, 136.5, 134.7, 134.0, 133.7, 132.7, 132.2, 131.4, 130.2, 129.8, 129.7, 129.4, 128.1, 126.6, 126.3, 126.0, 124.0, 123.7, 60.2.

MS (ESI, *m/z*): 551/549 (100/86, M⁺-Br), 472/470 (51/46).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₃₀H₂₂⁷⁹BrN₄S [M-Br]⁺ 549.0749, encontrado 549.0734

Bromuro de 1-{N-bencil-N-[3-(Benzo[b]tiofen-3-il)-5-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]amino} piridinio (55f)¹⁶²



Partiendo de 204 mg de la *N*-[3-(benzo[b]tiofen-3-il)-5-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]aminida de piridinio **54f** y 0.48 mL (4 mmol) de bromuro de bencil, se obtienen tras 72 horas de agitación según el procedimiento general, 262 mg de **55f** como un sólido blanco, p.f. > 129 °C, Rdto. = 81%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3004, 1613, 1532, 1471, 1430, 1371, 1334, 1237, 1179, 1042, 854, 763, 732, 700, 669.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.10 (1H, s, *H*6'); 8.55 (2H, dd, *J* = 6.8 y 1.3 Hz, *H*2(6)); 8.28 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4); 8.00 (1H, m, *H*4'''); 7.98 (1H, s, *H*2''); 7.79 (2H, s ancho, *H*2''(6'')); 7.73 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.8 Hz, *H*3(5)); 7.69 (1H, m, *H*7'''); 7.47 (2H, m, *H*5''' y *H*6'''); 7.23 (6H, m, *H*2'''(6''), *H*3'''(5''), *H*4''' y *H*4''); 5.20 (2H, s, CH₂); 2.42 (6H, s, CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 152.0, 151.6, 147.8, 147.6, 143.2, 141.3, 140.0, 139.3, 139.2, 138.2, 136.5, 134.3, 133.0, 132.8, 130.9, 130.2, 130.1, 129.6, 126.6, 126.0, 125.8, 124.1, 123.9, 60.5, 21.4.

MS (ESI, *m/z*): 499 (37, M⁺-Br), 420 (100).

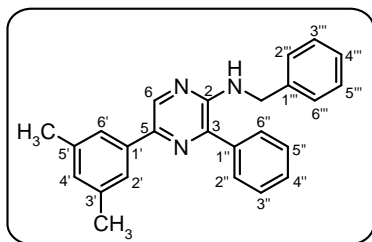
1.9. Reducción de los Bromuros de 1-[*N*-bencil-*N*-(pirazin-2-il)amino]piridinio 3,5-disustituidos.

Procedimiento general

En un matraz de fondo redondo se prepara una disolución de la correspondiente sal de piridinio en 25 mL de ácido acético, seguidamente y con agitación se incorporan a la reacción 500 mg de Zn en polvo y se mantiene la agitación durante 48 horas. Durante este tiempo se aprecia la decoloración de la disolución.

Una vez que la reacción ha terminado se filtra, a fin de eliminar el exceso de Zn presente en la reacción y de los filtrados se evapora el disolvente. El crudo resultante se trata con 10 mL de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y NaOH (20%), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x5 mL). La amina se extrae entonces de las fases orgánicas combinadas con una disolución de HCl acuoso (20%) (2x5 mL); seguidamente a la fase acuosa se añaden porciones de NaOH (s) hasta que el pH de la disolución sea fuertemente básico, momento en el cual se realiza una extracción con acetato de etilo (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtra el agente desecante y el filtrado se evapora a sequedad, purificándose por cromatografía en columna con gel de sílice y diclorometano como eluyente. Finalmente la amina se recrystaliza de hexano-acetato de etilo, excepto en el caso de **56c**, que se obtiene como aceite.

N-Bencil-*N*-[3-fenil-5-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]amina (**56a**)¹⁶²



A partir de 100 mg del bromuro de 1-{*N*-bencil-*N*-[3-fenil-5-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]amino}piridinio **55a** y siguiendo el método general de reducción se obtienen 43 mg de la aminopirazina **56a** como un sólido blanco, p.f.: 102–104 °C, Rdto. = 62%.

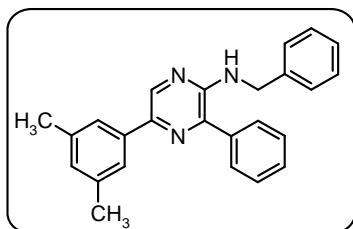
IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹): 3435, 3028, 2917, 1668, 1604, 1580, 1506, 1359, 1218, 1163, 1027, 850, 742, 699.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.45 (1H, s, *H*6); 7.74 (2H, dd, *J* = 8.2 y 1.8 Hz, *H*2''(6'')); 7.53 (2H, s ancho, *H*2'(6')); 7.46 (3H m, *H*3''(5'') y *H*4''); 7.28 (5H, m, *H*-Ph'''); 6.97 (1H, s ancho, *H*4'); 5.28 (1H, t, *J* = 5.9 Hz, *NH*); 4.67 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, *CH*2); 2.36 (6H, s, *CH*3)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 150.6 (*C*2), 141.3 (*C*5), 140.3 (*C*3), 139.1 (*C*1'''), 138.2 (*C*6), 137.7 (*C*3'(5')), 137.3 (*C*1' ó *C*1''), 137.2 (*C*1'' ó *C*1'), 129.5 (*C*4'), 129.2 (*C*3''(5'')), 129.0 (*C*4''), 128.6 (*C*3'''(5''')), 128.5 (*C*2''(6'')), 127.5 (*C*2'''(6''')), 127.3 (*C*4'''), 123.5 (*C*2'(6')), 45.4 (*CH*2), 21.4 (*CH*3).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₂₅H₂₄N₃ [*M*+*H*]⁺ 366.1970, encontrado 366.1992.

***N*-Bencil-*N*-[5-fenil-3-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]amina (56b)**¹⁶²



A partir de 100 mg del bromuro de 1-{*N*-bencil-*N*-[5-fenil-3-(3,5-dimetilfenil)pirazin-2-il]amino}piridinio **55b** y siguiendo el método general de reducción se obtienen 39 mg de la aminopirazina **56b** como un sólido blanco, p.f.: 102–104 °C, Rdto. = 57%.

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹): 3432, 3030, 2920, 1731, 1602, 1513, 1488, 1195, 1163, 1028, 856, 764, 695.

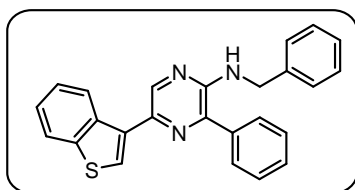
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.45 (1H, s, *H*6); 7.93 (2H, dd, *J* = 7.8 y 1.5 Hz, *H*2'(6')); 7.41 (3H, m, *H*3'(5') y *H*4'); 7.32 (7H, m, *H*2''(6'') y *H*-Ph'''), 7.05 (1H, s ancho, *H*4''), 5.33 (1H, t, *J* = 5.5 Hz, *NH*), 4.67 (2H, t, *J* = 5.5 Hz, *CH*2), 2.35 (6H, s, *CH*3).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 150.8 (*C*2), 140.9 (*C*5 ó *C*1'''), 140.8 (*C*1''' ó *C*5), 139.2 (*C*3), 138.8 (*C*6), 137.4 (*C*3''(5'') y

C1' ó C1''), 137.0 (C1'' ó C1'), 130.7 (C4''), 128.7 (C3'(5') ó C3'''(5''')), 128.6 (C3'''(5''') ó C3'(5')), 127.7 (C4'), 127.4 (C2'(6')), 127.2 (C4'''), 126.1 (C2'(6') ó C2'''(6''')), 125.6 (C2'''(6''') ó C2'(6')), 45.4 (CH₂), 21.4 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₂₅H₂₄N₃ [M+H]⁺
366.1970, encontrado 366.1987.

***N*-bencil-*N*-[5-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-3-fenilpirazin-2-il]amina (56c)**¹⁶²



A partir de 100 mg del bromuro de 1-{*N*-bencil-*N*-[3-benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-fenilpirazin-2-il]amino}piridinio **55e** y siguiendo el procedimiento general de reducción se obtienen 45 mg de la aminopirazina **56c** como un aceite amarillo, Rdto. = 63%

IR (NaCl) ν_{\max} (cm⁻¹): 3434, 3059, 2921, 1577, 1524, 1494, 1452, 1425, 1349, 1218, 1161, 1027, 759, 734, 700

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.45 (1H, s, H₆); 8.42 (1H, m, H_{4'}); 7.88 (1H, m, H_{7'}); 7.78 (2H, m, H_{2''}(6'')); 7.70 (1H, s, H_{2'}); 7.51 (2H, m, H_{3''}(5'')); 7.44 (1H, m, H_{4''}); 7.38 (2H, m, H_{5'} y H_{6'}); 7.35 (4H, m, H_{2'''}(6''') y H_{3'''}(5''')); 7.27 (1H, m, H_{4'''}); 5.36 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, NH); 4.70 (2H, d, *J* = 5.6 Hz; CH₂)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 150.5 (C₂), 140.8 (C_{7a'}), 140.2 (C₃), 139.3 (C₆), 139.0 (C_{3'}), 138.7 (C_{3a'}), 137.4 (C_{1''}), 137.0 (C_{1'''}), 134.0 (C₅), 129.2 (C_{2''}(6'') ó 3''(5'')), 129.1 (C_{4''}), 128.6 (C_{3''}(5'') ó C_{2''}(6'')), 128.3 (C_{2'''}(6''') ó C_{3'''}(5''')), 127.5 (C_{3'''}(5''') ó C_{2'''}(6''')), 127.3 (C_{4'''}), 124.4 (C_{4'} ó C_{6'}), 124.4 (C_{6'} ó C_{4'}), 124.0 (C_{2'} ó C_{5'}), 123.8, (C_{5'} ó C_{2'}), 122.7 (C_{7'}), 45.4 (CH₂).

HRMS (APCI-TOF, MeOH): calculado para C₂₅H₂₀N₃S [M+H]⁺
394.1378, encontrado 394.1388.

2. Síntesis de bromuros de 1- $\{[N-(\omega$ -bromoalquil), N -heteroaril]amino $\}$ piridinio.

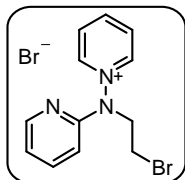
Procedimiento general.

En un tubo sellado se colocan (1.0 mmol) de la aminida de piridinio, 10–15 mmol del correspondiente derivado dibromado alifático y 1 mL de N,N -dimetilformamida. El sistema se cierra y se calienta directamente en un baño termostatzado a 150 °C agitándose vigorosamente la disolución durante el tiempo indicado en cada caso.

La aminida de piridinio se disuelve progresivamente según transcurre la reacción; ésta se da por finalizada cuando se aprecie un cambio de color de naranja a marrón. La aparición de un precipitado (30–60 segundos) evidencia la formación del compuesto deseado.

El sistema se enfría a temperatura ambiente y seguidamente se evapora el disolvente a vacío. Al crudo obtenido se añaden 20 mL de acetona y se tritura empleando un baño de ultrasonidos durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se obtiene sólido marrón claro en una disolución amarillenta, excepto en los casos de **60c** y **d**. El sólido se filtra y se lava repetidas veces con acetona, obteniéndose la correspondiente sal libre de aminida de piridinio con una pureza aceptable.

Bromuro de 1- $\{[N-(2$ -bromoetil), $N-(piridin-2-il)]amino\}$ -piridinio (60a**)**



A partir de 171 mg de la N -(piridin-2-il)aminida de piridinio **2** y 0.86 mL (10 mmol) de 1,2-dibromoetano siguiendo el procedimiento general tras calentar durante 90 segundos, se obtienen 230 mg de la sal **60a** como un sólido marrón claro, p.f.: 150–152 °C (EtOH), Rdto. = 72%.

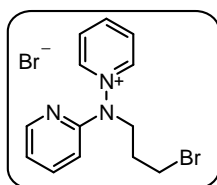
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3007, 1640, 1584, 1532, 1509, 1280, 1154, 778, 678.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 9.70 (2H, d ancho, $J = 5.7$ Hz, $H2(6)$); 9.03 (1H, t ancho, $J = 7.9$ Hz, $H4$); 8.87 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, $H6'$); 8.51 (3H, m, $H3(5)$ y $H4'$); 7.75 (1H, t ap, $J = 6.8$ Hz, $H5'$); 7.52 (1H, t ap, $J = 8.3$ Hz, $H3'$); 5.26 (2H, t, $J = 8.8$ Hz, CH_2N); 4.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, CH_2Br).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 152.3 ($\text{C}2'$), 151.6 ($\text{C}6'$), 149.4 ($\text{C}4'$), 148.3 ($\text{C}2(6)$), 141.5 ($\text{C}4$), 132.2 ($\text{C}3(5)$), 122.4 ($\text{C}5'$), 111.6 ($\text{C}3'$), 56.5 (CH_2N), 53.5 (CH_2Br).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_3$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 278.0293 encontrado 278.0246

Bromuro de 1-[[*N*-(3-bromopropil), *N*-(piridin-2-il)]amino]-piridinio (60b)



A partir de 171 mg de la *N*-(piridin-2-il)aminada de piridinio **2** y 1.01 mL (10 mmol) de 1,3-dibromopropano siguiendo el procedimiento general tras calentar durante 90 segundos, se obtienen 297 mg de la sal **60b** como un sólido marrón claro, p.f.: 238–241 °C (EtOH), Rdto. = 79%.

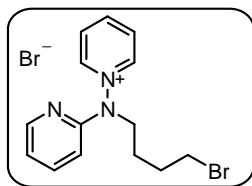
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3041, 1633, 1474, 1295, 1151, 1088, 1032, 775, 678.

^1H -RMN (200 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 9.75 (2H, d ancho, $J = 5.7$ Hz, $H2(6)$); 9.08 (1H, t ancho, $J = 7.9$ Hz, $H4$); 8.58 (3H, m, $H3(5)$ y $H6'$); 8.23 (1H, t ap, $J = 8.8$ Hz, $H4'$); 7.50 (1H, t ap, $J = 7.0$ Hz, $H5'$); 6.86 (1H, d ancho, $J = 8.8$ Hz, $H3'$); 4.85 (2H, t, $J = 5.7$ Hz, CH_2N); 4.47 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, CH_2Br); 2.77 (2H, m, CH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 152.6 ($\text{C}2'$), 152.1 ($\text{C}6'$), 149.4 ($\text{C}4'$), 147.8 ($\text{C}2(6)$), 143.7 ($\text{C}4$), 132.2 ($\text{C}3(5)$), 120.0 ($\text{C}5'$), 113.5 ($\text{C}3'$), 56.5 (CH_2N), 53.5 (CH_2Br), 21.1 (CH_2).

MS (ESI, MeOH, m/z): 294/292 (5/5, $[\text{M}-\text{Br}]^+$), 244 (100), 127 (92).

Bromuro de 1-[[N-(4-bromobutil), N-(piridin-2-il)]amino]-piridinio (60c)



A partir de 171 mg de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2** y 1.79 mL (15 mmol) de 1,4-dibromobutano siguiendo el procedimiento general tras calentar durante 60 segundos, se obtiene la sal **51c** como un aceite oscuro.

En este caso al no obtenerse un sólido se purificará como sigue: se elimina el disolvente de la precipitación por decantación, para seguidamente disolver el crudo remanente en 20 mL de metanol, el cual se lava con Hexano (4x50 mL) a fin de eliminar la mayor parte del exceso de derivado dihalogenado.

Tras evaporar la fase metanólica se obtiene un crudo que contiene una mezcla de la sal **60c** y el bromuro de 1,4-*Bis*[*N*-(piridin-2-il)aminopiridinio]butano. La purificación de la monosal del producto de dialquilación se realiza por cromatografía en columna empleando gel de sílice y diclorometano-metanol (5:1) como eluyente, obteniendo 259 mg de la sal **60c**, Rdto. = 67%

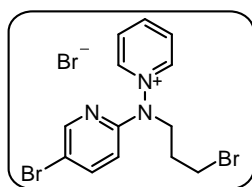
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3012, 1626, 1436, 1299, 1145, 1074, 777, 686.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.76 (2H, d ancho, *J* = 6.0 Hz, *H*2(6)); 8.99 (2H, m, *H*4 y *H*6'), 8.49 (3H, m, *H*3(5) y *H*4'); 7.89 (1H, t ap, *J* = 6.9 Hz, *H*5'); 7.35 (1H, d ancho, *J* = 8.6 Hz, *H*3'); 5.10 (2H, m, CH₂N); 4.49 (2H, m, CH₂Br); 2.26 (4H, m, CH₂-CH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 150.4 (C2'), 149.8 (C6'), 148.9 (C4'), 148.4 (C2(6)), 147.1 (C4), 131.8 (C3(5)), 125.1 (C5'), 120.0 (C3'), 62.1 (CH₂N o CH₂Br), 60.6 (CH₂Br o CH₂N), 26.0 (CH₂), 24.1 (CH₂).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₁₄H₁₇⁷⁹BrN₃ [M-Br]⁺ 306.0606, encontrado 306.0578.

Bromuro de 1-[[N-(5-bromopiridin-2-il), N-(3-bromopropil)]-amino]piridinio (61a)



A partir de 252 mg de la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio **15** y 1.01 mL (10 mmol) de 1,3-dibromopropano tras calentar durante 60 segundos siguiendo el procedimiento general, se obtienen 271 mg de la sal **61a** como un sólido marrón claro, p.f.: > 240 °C (Desc.) (EtOH), Rdto. = 60%

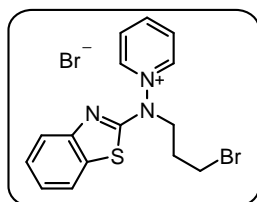
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2992, 1632, 1578, 1521, 1296, 1165, 827, 680.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.71 (2H, d ancho, *J* = 5.6 Hz, *H*₂(6)); 9.08 (1H, t ancho, *J* = 7.9 Hz, *H*₄); 8.91 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, *H*_{6'}); 8.58 (2H, t ap, *J* = 7.1 Hz, *H*₃(5)); 8.35 (1H, dd, *J* = 9.2 y 2.0 Hz, *H*_{4'}); 6.86 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, *H*_{3'}); 4.82 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, CH₂N); 4.45 (2H, t, *J* = 5.9 Hz, CH₂Br); 2.76 (2H, m, CH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 152.0 (C2'), 151.6 (C6'), 149.7 (C4'), 149.1 (C2(6)), 143.7 (C4), 132.9 (C3(5)), 114.5 (C5'), 112.5 (C3'), 54.3 (CH₂N o CH₂Br), 54.2 (CH₂Br o CH₂N), 21.1 (CH₂).

MS (ESI, MeOH, *m/z*): 374/372/370 (2/4/2, [M-Br]⁺), 324 (98), 322 (100).

Bromuro de 1-[N-(benzotiazol-2-il),N-(3-bromopropil)]amino]piridinio (61b)



A partir de 227 mg de la *N*-(Benzo-tiazol-2-il)aminida de piridinio **47** y 0.86 mL (10 mmol) de 1,3-dibromopropano tras un calentamiento durante 90 segundos siguiendo el procedimiento general, se obtienen 180 mg de la sal **61b** como un sólido marrón, p.f.: 127–129 °C (Etanol), Rdto. = 42%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3005, 2930, 1655, 1615, 1539, 1417, 1365, 1321, 758, 669.

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.92 (2H, d ancho, *J* = 5.9 Hz, *H*2(6)); 9.12 (1H, t ancho, *J* = 7.9 Hz, *H*4); 8.67 (2H, t ap, *J* = 7.0 Hz, *H*3(5)); 8.22 (1H, d ancho, *J* = 7.7 Hz, *H*4' ó *H*7'); 8.02 (1H, d ancho, *J* = 8.1 Hz, *H*7' ó *H*4'); 7.80 (1H, t ap, *J* = 7.7 Hz, *H*6' ó *H*5'); 7.62 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, *H*5' ó *H*6'); 4.57 (4H, m, *CH*₂N y *CH*₂Br); 2.73 (2H, m, *CH*₂).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 166.7, 150.9, 146.4, 138.1, 130.8, 128.7, 126.4, 123.9, 121.2, 114.3, 52.4, 43.0, 18.6.

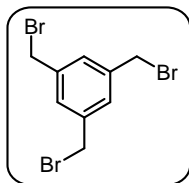
HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₁₅H₁₅⁷⁹BrN₃S [M-Br]⁺ 348.0170, encontrado 348.0323.

3. Síntesis de poliaminas de geometría trigonal.

Síntesis del 1,3,5-Tris(bromometil)benceno (63)²⁸

En un frasco Duran® de 100 mL se disuelven 10 g (47.6 mmol) del ácido 1,3,5-benzenotricarboxílico en 60 mL de metanol y se añade una cantidad catalítica de H_2SO_4 (0.1 mL), seguidamente se cierra el frasco y se deja reaccionar durante 24 horas en una estufa a 80 °C.

Una vez finalizada la reacción se enfría el sistema en un baño de hielo produciéndose la cristalización del diéster deseado. El sólido se filtra y se lava con varias fracciones de H_2O y con metanol muy frío. Finalmente se recrystaliza de metanol, proporcionando 10.7 g del 1,3,5-benzenotricarboxilato de metilo como un sólido blanco de p.f.: 145–147 °C (MeOH), Rdto. = 89%.



A una suspensión de 3 g de LiAlH_4 en 100 mL de THF anhidro se adiciona lentamente y bajo atmósfera inerte una disolución de 4 g (15.8 mmol) del 1,3,5-benzenotricarboxilato de metilo en 50 mL de THF anhidro.

Finalizada la adición se mantiene la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente unos 30 minutos y posteriormente, se calienta a reflujo durante 2 horas. Completada la reducción se enfría el sistema en un baño de hielo y se procede a la neutralización de los restos del hidruro con una disolución saturada de Na_2SO_4 . Las sales generadas en la neutralización se eliminan empleando un filtro de *celite* que se lava con THF caliente.

El disolvente del filtrado se elimina a vacío y sobre el crudo obtenido se añaden 50 mL de tolueno y 50 mL de ácido bromhídrico-agua (1:1) y se somete a reflujo, bajo fuerte agitación, durante 2 horas.

Finalizada la reacción se enfría el sistema y a continuación las dos fases se separan por decantación. La fase acuosa se diluye y se extrae con 3x50 mL de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con NaHCO_3 saturado (3x30

mL), agua y salmuera. Finalmente la disolución orgánica se seca sobre MgSO_4 , se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice y una mezcla de hexano–diclorometano 2:1 como eluyente.

Tras la evaporación de las fracciones resultantes de la cromatografía se obtiene un sólido marrón que se recrystaliza de metanol y proporciona 4.24 g del derivado trihalogenado puro como un sólido de color blanco, p.f.: 94–96 °C, (p.f. Lit.¹⁷⁸ 97–99°C) Rdto. = 75% (2 pasos)

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1214, 893, 704, 581, 552.

^1H –RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.36 (3H, s, $H\text{--Ar}$), 4.45 (6H, s, CH_2).

^{13}C –RMN (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 138.9 (C_{Ar}), 129.5 (C_{ArH}), 32.1 (CH_2).

Análisis calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}_3$ (%):

	C: 30.29	H: 2.54
Hallado	C: 30.54	H: 2.47

3.1. Alquilación de *tris*(bromometil)benceno con *N*–(piridin–2–il)aminidas de piridinio.

Procedimiento general.

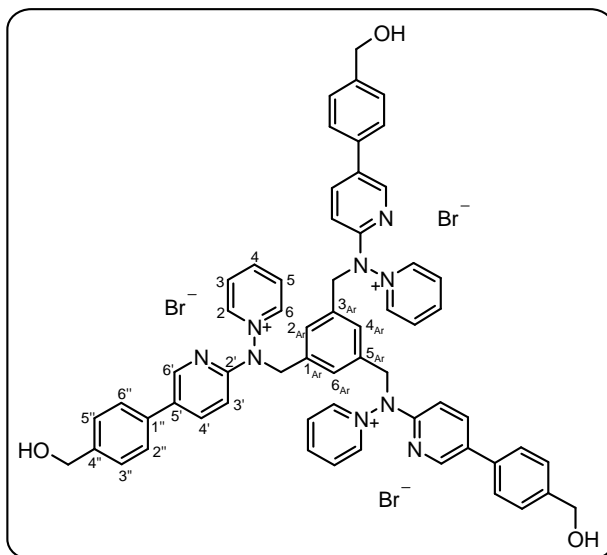
En un matraz de fondo redondo se depositan 357 mg (1.0 mmol) del 1,3,5–*tris*(bromometil)benceno y 3.3 mmol de la correspondiente aminida de piridinio. Se cierra el sistema, se llena con Argón y se añaden 5 mL de *N,N*–dimetilformamida anhidra. Se deja reaccionar, bajo agitación, durante 48 horas a temperatura ambiente.

Cuando la reacción concluye se evapora el disolvente a sequedad y el residuo se disuelve en la mínima cantidad de dimetilformamida (~2 mL). Esta disolución se adiciona lentamente sobre 100 mL de acetona o acetato de etilo, según se indique en cada caso, bajo fuerte agitación. Así se logra que precipiten las

correspondientes sales quedando el exceso de aminida de piridinio en la disolución.

El precipitado obtenido se filtra, se lava con pequeñas porciones (5x5 mL) de acetona y se seca a vacío.

Tribromuro de 1,3,5-tris{N-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il], N-(piridin-1-io)aminometil}benceno (64a)



A partir de 917 mg (3.3 mmol) de la *N*-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **25b** siguiendo el procedimiento general y empleando acetona para precipitar la sal se obtienen 1.56 g del compuesto **64a** como un sólido de color amarillo, con p.f. >192 °C (Desc). Rdto. = 85%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3351, 3023, 1615, 1599, 1475, 1372, 1222, 1047, 1014, 810, 678.

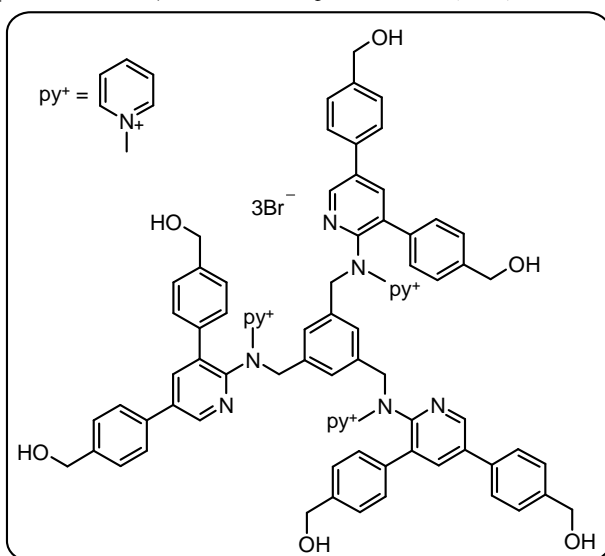
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.31 (6H, dd, J = 6.9 y 1.3 Hz, $H_2(6)$); 8.73 (3H, tt, J = 7.7 y 1.3 Hz, H_4); 8.46 (3H, dd, J = 2.4 y 0.9 Hz, $H_{6'}$); 8.26 (6H, dd, J = 7.9 y 6.8 Hz, $H_3(5)$); 8.08 (3H, J = 8.1 y 2.4 Hz, $H_{4'}$); 7.73 (3H, s, H_{Ar}); 7.57 (6H, ap d, J = 8.6 Hz, $H_{2''}(6'')$); 7.45 (6H, ap d, J = 8.6 Hz, $H_{3''}(5'')$); 7.13 (3H, dd, J = 8.8 y 0.9 Hz, $H_{3'}$); 5.49 (6H, s, CH_2N); 4.68 (6H, s, CH_2O).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 157.1, 149.6, 149.1, 147.0, 142.9, 138.7, 137.9, 136.6, 133.9, 130.8, 130.3, 128.8, 127.6, 111.2, 64.7, 58.6.

Análisis calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{54}\text{Br}_3\text{N}_9\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (%):

	C: 57.98	H: 4.87	N: 10.14
Hallado	C: 57.61	H: 4.72	N: 10.15

Tribromuro de 1,3,5-tris{N-[3,5-bis(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il], N-(piridin-1-ilo)aminometil}benceno (65a)



A partir de 1.27 g (3.3 mmol) de la *N*-[3,5-bis(4-(hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **27a** siguiendo el procedimiento general y empleando acetona para precipitar la sal se obtienen 1.20 g del compuesto **65a** como un sólido de color marrón pálido, p.f. > 162 °C (Desc.), Rdto. = 80%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3368, 2928, 1615, 1473, 1438, 1405, 1205, 1046, 1007, 822, 785, 680, 529.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.84 (6H, ap d, $J = 5.9$ Hz, $H_2(6)$); 8.59 (3H, d, $J = 2.4$ Hz, H_6'); 8.40 (3H, ap t, $J = 7.7$ Hz, H_4); 7.83 (6H, ap t, $J = 7.1$ Hz, $H_3(5)$); 7.80 (3H, d, $J = 2.4$ Hz, H_4'); 7.60 (3H, s, H_{Ar}); 7.45 (18H, m, $H_2'''(6''')$, $H_2''(6'')$) y $H_3'''(5''')$ ó $H_3''(5'')$); 7.28 (6H, ap d, $J = 8.0$ Hz,

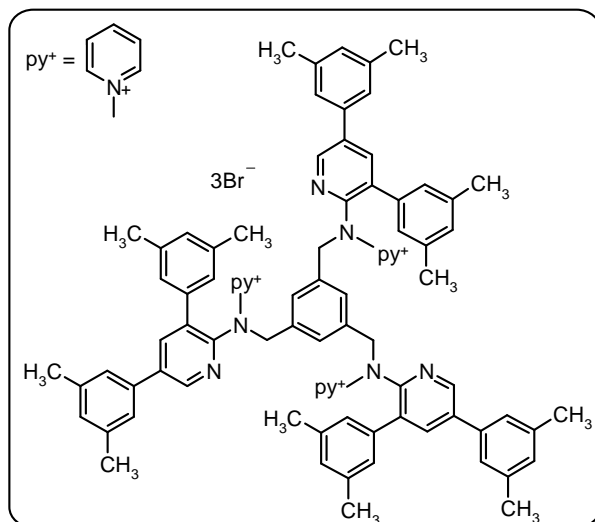
$H3''(5'')$ ó $H3'''(5''')$); 5.22 (6H, s, CH_2N); 5.22 (12H, m, CH_2O).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 152.3, 146.4, 146.0, 143.7, 142.5, 142.4, 138.5, 134.2, 134.1, 133.5, 133.3, 128.8, 128.3, 128.1, 127.8, 126.7, 126.4, 126.2, 61.9, 61.9, 56.6.

Análisis calculado para $C_{81}H_{72}Br_3N_9O_6 \cdot 6H_2O(\%)$:

	C: 60.23	H: 5.24	N: 7.80
Hallado	C: 60.38	H: 5.06	N: 8.02

Tribromuro de 1,3,5-tris{N-[3,5-bis(3,5-dimetilfenil)piridin-2-il], N-(piridin-1-ilo)aminometil}benceno (65b)



A partir de 1.29 g (3.3 mmol) de la *N*-[3,5-*bis*-(3,5-dimetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **27b** siguiendo el procedimiento general y empleando acetato de etilo para precipitar la sal se obtienen 1.14 g del compuesto **65b** como un sólido de color marrón pálido con p.f.: 173–174 °C. Rdto. = 76%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3401, 3013, 1604, 1440, 1221, 849, 702, 676.

1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.81 (6H, dd, $J = 6.9$ y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.49 (3H, d, $J = 2.3$ Hz, $H6'$); 8.45 (3H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, $H4$); 7.87 (6H, dd, $J = 7.7$ y 6.9 Hz, $H3(5)$);

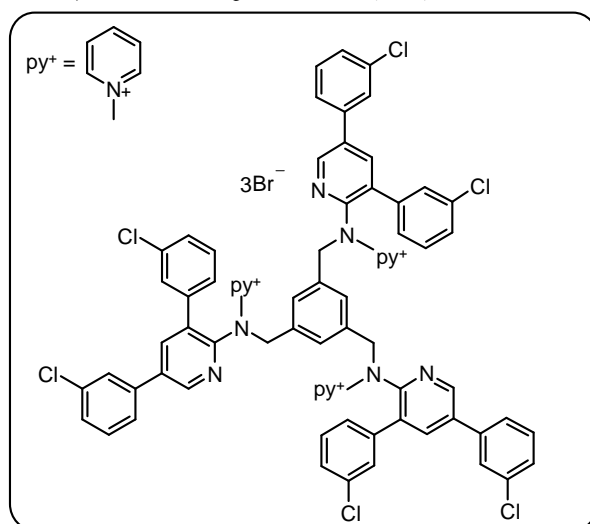
7.63 (3H, s, H_{Ar}); 7.52 (3H, d, $J = 2.3$ Hz, $H4'$); 7.10 (3H, s ancho, $H4'''$ ó $H4''$); 7.04 (3H, s ancho, $H4''$ ó $H4'''$); 6.92 (6H, s ancho, $H2'''(6''')$ ó $H2''(6'')$); 6.73 (6H, s ancho, $H2''(6'')$ ó $H2'''(6''')$); 5.29 (6H, s, CH_2N); 2.36 (18H, s, CH_3); 2.35 (18H, s, CH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 153.0, 147.5, 147.4, 146.0, 140.2, 140.1, 140.0, 137.7, 137.4, 137.2, 136.8, 132.7, 131.3, 131.0, 129.9, 127.6, 125.5, 116.2, 60.4, 21.5, 21.4.

Análisis calculado para $C_{87}H_{84}Br_3N_9 \cdot 4H_2O$ (%):

	C: 66.67	H: 5.92	N: 8.04
Hallado	C: 66.89	H: 5.69	N: 8.09

Tribromuro de 1,3,5-tris{N-[3,5-bis(3-clorofenil)piridin-2-il], N-(piridin-1-io)aminometil}benceno (65c)



A partir de 1.33 g (3.3 mmol) de la *N*-[3,5-*bis*-(3-clorofenil)-piridin-2-il]aminida de piridinio **27c** Siguiendo el procedimiento general y empleando acetato de etilo para precipitar la sal se obtienen 1.33 g del compuesto **65c** como un sólido de color marrón pálido, con p.f.: 174–176 °C. Rdto. = 87%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3401, 3011, 1595, 1570, 1473, 1439, 1234, 1195, 1100, 1080, 787, 678.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.96 (6H, dd, $J = 6.9$ y 1.3 Hz, $H2(6)$); 8.67 (3H, d, $J = 2.3$ Hz, $H6'$); 8.51 (3H, tt, $J = 7.9$ y 1.3 Hz, $H4$); 7.94 (6H, dd, $J = 7.9$ y 6.9 Hz, $H3(5)$); 7.82 (3H, d, $J = 2.3$ Hz, $H4'$); 7.48 (24H, m, $H2''$ ó $H2'''$, $H5''$, $H6''$, $H5'''$, $H6'''$, H_{Ar} y $H4''$ ó $H4'''$); 7.37 (3H, dt, $J = 7.2$ y 3.0 Hz, $H4'''$ ó $H4''$) ; 7.15 (3H, t, $J = 2.0$ Hz, $H2''$ ó $H2'''$); 5.23 (6H, s, CH_2N).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 153.7, 148.0, 147.8, 146.9, 140.4, 139.1, 138.9, 137.2, 136.3, 136.0, 135.9, 132.2, 131.9, 131.5, 131.1, 130.1, 130.0, 129.9, 129.8, 128.8, 127.9, 126.4, 60.7.

Análisis calculado para $\text{C}_{75}\text{H}_{54}\text{Br}_3\text{Cl}_6\text{N}_9 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (%):

	C: 53.69	H: 4.21	N: 7.51
Hallado	C: 53.60	H: 3.83	N: 7.62

3.2. Reducción de trisales.

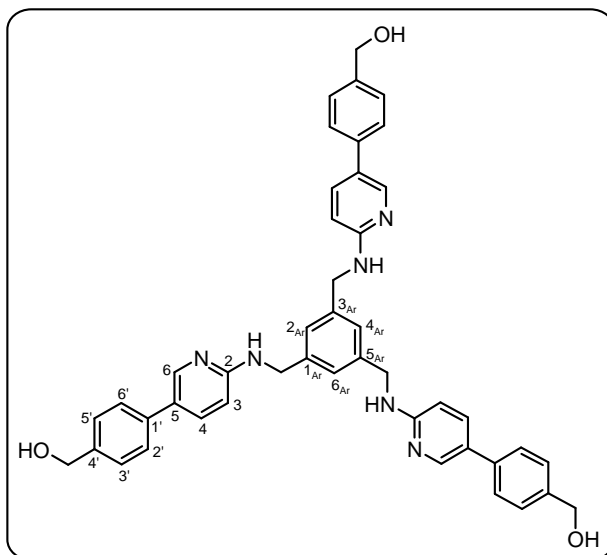
Procedimiento general.

En un matraz de fondo redondo se disuelve la correspondiente trisal **64** ó **65** (0.25 mmol) en 15 mL de una mezcla 2:1 de ácido acético y metanol; si fuese necesario se añade metanol hasta total disolución. Seguidamente y bajo agitación se añaden 500 mg (30 mmol) de Zn en polvo. En la reacción, que transcurre a temperatura ambiente, se observa una progresiva pérdida de color.

Una vez que la reacción ha finalizado (seguimiento por TLC) se elimina el exceso de Zn por filtración y seguidamente se evapora el disolvente del filtrado.

El crudo obtenido se trata con 10 mL de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y NaOH acuosa (20%), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x5 mL); las fases orgánicas se juntan y se lava con salmuera, la disolución resultante se seca sobre MgSO_4 y se evapora. La poliamina se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice como adsorbente y empleando el eluyente indicado en cada caso. Finalmente, se recrystaliza, en el caso de que sea posible, del disolvente adecuado.

1,3,5-Tris{ *N*-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminometil}-benceno (66a)



Partiendo de 297 mg del tribromuro de 1,3,5-*tris*{*N*-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il],*N*-(piridin-1-io)aminometil}benceno **64a** y siguiendo el procedimiento general se obtienen 143 mg del compuesto **66a** que se purifica por cromatografía en columna con etanol-acetato de etilo 1:1 como eluyente para dar un sólido de color blanco, p.f.: 186–190 °C (Acetona), Rdto. = 79%

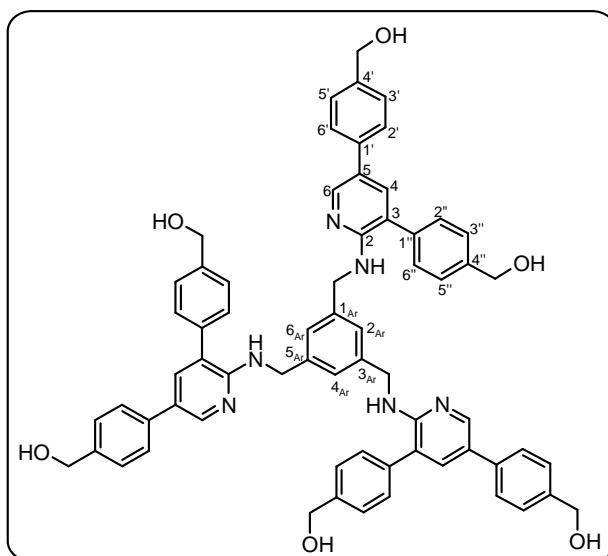
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3317, 3217, 2920, 2851, 1606, 1547, 1496, 1384, 1000, 806.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 8.24 (3H, d, *J* = 2.6 Hz, *H*₆); 7.63 (3H, dd, *J* = 8.7 y 2.6 Hz, *H*₄); 7.46 (6H, d, *J* = 8.2 Hz, *H*_{2'}(6')); 7.30 (6H, d, *J* = 8.2 Hz, *H*_{3'}(5')); 7.21 (3H, s ancho, *H*_{Ar}); 7.15 (3H, t ancho, *J* = 6.0 Hz, *NH*); 6.53 (3H, d, *J* = 8.7 Hz, *H*₃); 5.13 (3H, t, *J* = 5.7 Hz, *OH*); 4.49 (6H, d, *J* = 5.7 Hz, *CH*₂O); 4.45 (6H, d, *J* = 6.0 Hz, *CH*₂N).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 157.4, 144.8, 140.1, 140.0, 136.0, 134.4, 126.6, 124.5, 124.0, 123.2, 107.6, 62.2, 43.8.

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₄₅H₄₃N₆O₃ [*M*+*H*]⁺ 715.33912, encontrado 715.33667

1,3,5-Tris{N-[3,5-bis(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]amino-metil}benceno (67a)



Partiendo de 377 mg del tribromuro de 1,3,5-*tris*{N-[3,5-*bis*(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il],N-(piridin-1-io)aminometil} benceno **65a** y siguiendo el procedimiento general para la reducción de sales se obtienen 195 mg del compuesto **67a** que se purifica por cromatografía en columna con etanol-acetato de etilo 1:1 como eluyente para dar un sólido blanco, p.f. > 80 °C (Desc.) (2-propanol), Rdto. = 71%

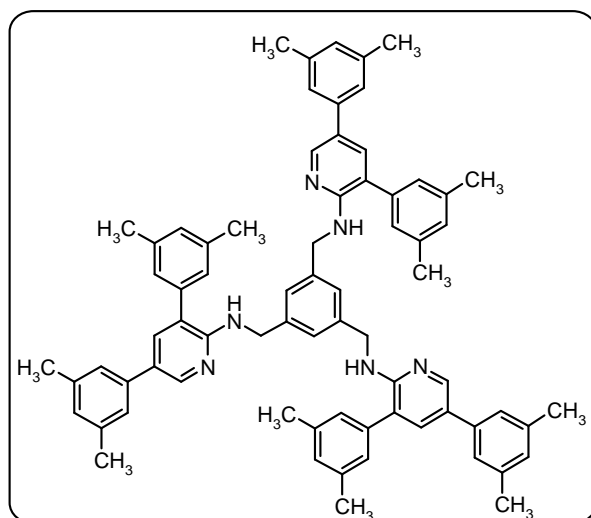
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3427, 2923, 2855, 1715, 1603, 1497, 1403, 1245, 1015, 819.

¹H-RMN (200 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.11 (3H, d, J = 1.9 Hz, H_6); 7.34 (28H, m, H_4 , $H_2'(6')$, $H_3'(5')$, $H_2''(6'')$ y $H_3''(5'')$); 7.15 (3H, s ancho, H_{Ar}); 4.64 (6H, s, CH_2N); 4.60 (12H, m, CH_2O).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 156.1, 145.2, 142.6, 142.0, 141.2, 138.2, 137.8, 137.2, 130.1, 128.8, 128.6, 126.8, 126.7, 124.7, 123.8, 64.9, 64.8, 45.6.

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₆₆H₆₁N₆O₆ [M+H]⁺ 1033.46471, encontrado 1033.45614.

1,3,5-Tris{N-[3,5-bis(3,5-dimetilfenil)piridin-2-il]aminometil}-benceno (67b)



Partiendo de 374 mg del tribromuro de 1,3,5-*tris*{N-[3,5-*bis*(3,5-dimetilfenil)piridin-2-il],N-(piridin-1-io)aminometil}ben-ceno **65b** y siguiendo el procedimiento general para la reducción de sales se obtienen 167 mg del compuesto **67b** que se purifica por cromatografía en columna con hexano-acetato de etilo 2:8 como eluyente para dar un aceite incoloro, Rdto. = 70%

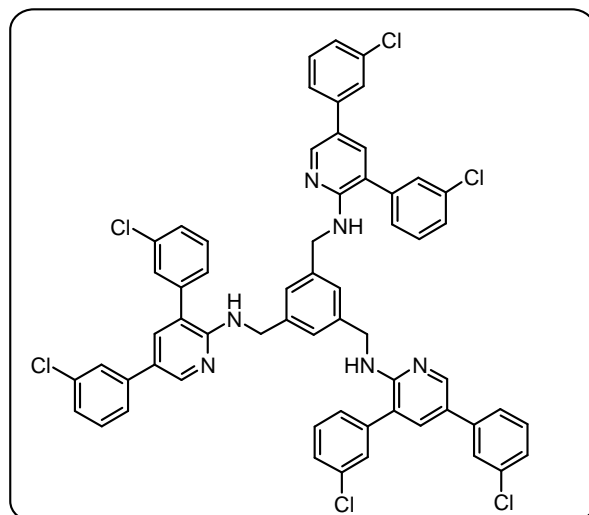
IR (NaCl), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3436, 3020, 2917, 2859, 1603, 1570, 1503, 1405, 1325, 909, 848, 733.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.28 (3H, d, $J = 2.3$ Hz, H_6); 7.43 (3H, d, $J = 2.3$ Hz, H_4); 7.16 (3H, s ancho, H_{Ar}); 7.06 (6H, s ancho, $H_{2''}(6'')$ ó $H_{2'}(6')$); 7.00 (6H, s ancho, $H_{2'}(6')$ ó $H_{2''}(6'')$); 6.95 (3H, s ancho, $H_{4''}$ ó $H_{4'}$); 6.91 (3H, s ancho, $H_{4'}(6')$ ó $H_{4''}(6'')$); 4.97 (3H, t, $J = 5.6$ Hz, NH); 4.64 (6H, d, $J = 5.6$ Hz, CH_2N); 2.31 (9H, s, CH_3); 2.28 (9H, s, CH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.6, 144.9, 140.7, 138.8, 138.5, 138.2, 137.7, 135.8, 129.5, 128.2, 126.6, 126.2, 125.0, 124.1, 122.2, 45.4, 21.4, 21.3.

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para $\text{C}_{72}\text{H}_{73}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1021.5897, encontrado 1021.5916.

1,3,5-Tris{N-[3,5-bis(3-clorofenil)piridin-2-il]aminometil}-benceno (67c)



Partiendo de 383 mg del tribromuro de 1,3,5-*tris*{N-[3,5-*bis*(3-clorofenil)piridin-2-il],N-(piridin-1-io)aminometil}benceno **65c** y siguiendo el procedimiento general para la reducción de sales se obtienen 181 mg del compuesto **67c** que se purifica por cromatografía en columna con hexano-diclorometano 8:2 como eluyente para dar un sólido blanco, p.f.: 94–97 °C (Hexano), Rdto. = 79%

IR (NaCl), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3441, 3060, 2924, 1604, 1574, 1508, 1475, 1401, 1244, 1100, 1081, 907, 786, 733, 703.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.27 (3H, d, $J = 2.3$ Hz, H_6); 7.33 (27H, m, H_4 , H_2' , H_4' , H_5' , H_6' , H_2'' , H_4'' , H_5'' y H_6''); 7.16 (3H, s ancho, H_{Ar}); 5.06 (3H, t ancho, $J = 5.9$ Hz, NH); 4.69 (6H, d, $J = 5.6$ Hz CH_2N).

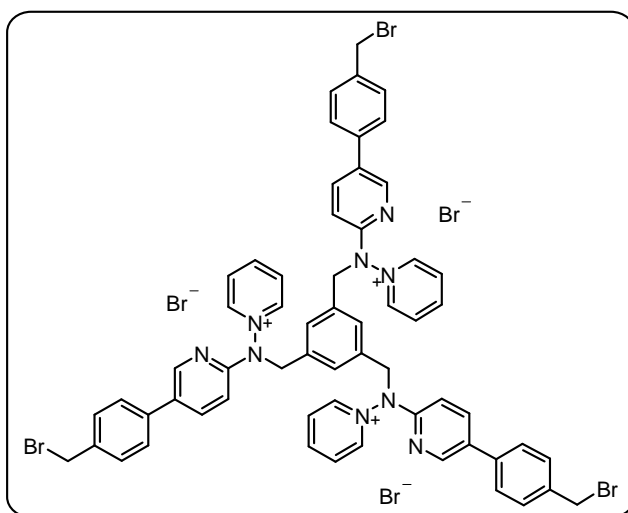
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.6, 145.7, 140.4, 139.8, 139.2, 135.7, 135.2, 134.8, 130.5, 130.1, 129.1, 128.2, 126.9, 126.7, 125.9, 124.9, 124.7, 124.0, 120.6, 45.2.

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{43}^{35}\text{Cl}_6\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1057.1680, encontrado 1057.1580.

3.3.- Tribromuro de 1,3,5-*Tris*{[*N*-(4-bromometilfenil)piridin-2-il],*N*-(piridin-1-io)aminometil}benceno (**64b**)

En un matraz de fondo redondo se depositan 25 mL de ácido bromhídrico concentrado comercial y seguidamente se añade, en pequeñas porciones, 500 mg del 1,3,5-*Tris*{[*N*-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il],*N*-(piridin-1-io)aminometil}benceno **64a** previamente triturado. Con el tiempo se aprecia la disolución del sólido, dejándolo reaccionar durante 12 horas adicionales a temperatura ambiente. Acabado este tiempo se evapora el disolvente a vacío, quedando un residuo viscoso de color marrón oscuro adherido a las paredes del matraz que contiene la sal halogenada así como restos de ácido.

Para la eliminación del ácido asociado, se disuelve el crudo obtenido en metanol y seguidamente se hace pasar esa disolución a través de una columna rellena con una resina de intercambio iónico Amberlite IRA-67 (5.0 g) previamente lavada e hinchada en el mismo disolvente. Los eluatos obtenidos se evaporan a sequedad, se redisuelven en *N,N*-dimetilformamida y se precipitan adicionando la disolución sobre acetato de etilo en agitación. El precipitado se filtra, se seca a vacío y se usa sin purificación adicional. Se obtuvieron 620 mg del compuesto como un sólido amarillo, con p.f.> 169 °C (Desc.). Rdto. = 95%



IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3400, 3018, 1615, 1598, 1475, 1372, 1229, 814, 678.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 9.31 (6H, dd, $J = 6.7$ y 1.4 Hz, $H2(6)$); 8.73 (3H, tt, $J = 7.8$ y 1.4 Hz, $H4$); 8.45 (3H, d, $J = 2.5$ Hz, $H6'$); 8.27 (6H, dd, $J = 7.8$ y 6.7 Hz, $H3(5)$); 8.08 (3H, dd, $J = 8.7$ y 2.5 Hz, $H4'$); 7.73 (3H, s, H_{Ar}); 7.58 (12H, m, $H2''(6'')$ y $H3''(5'')$); 7.13 (3H, d, $J = 8.7$ Hz, $H3'$); 5.50 (6H, s ancho, CH_2N); 4.64 (6H, s, CH_2Br).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 155.5, 147.9, 147.8, 145.2, 142.0, 137.2, 135.8, 134.2, 131.3, 129.4, 128.5, 127.3, 126.1, 109.4, 62.4, 56.6.

Análisis calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{51}\text{Br}_6\text{N}_9 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (%):

	C: 46.26	H: 4.59	N: 8.09
Hallado	C: 46.13	H: 4.45	N: 8.47

3.4.- Alquilación del bromuro de 1,3,5-*Tris*{[*N*-(4-bromometilfenil)piridin-2-il],*N*-(piridin-1-io)amino metil}benceno y reducción de una de las hexasales obtenidas.

A 0.1 mmol del 1,3,5-*tris*{[*N*-(4-bromometilfenil)piridin-2-il],*N*-(piridin-1-io)aminometil}benceno **64b** disuelto en 10 mL de *N,N*-dimetilformamida anhidra se añaden 0.4 mmol de la amina de piridinio correspondiente (si es necesario se añadirá disolvente hasta la total disolución de los reactivos).

La mezcla de reacción se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se elimina el disolvente a vacío y se redisuelve en el mínimo volumen de *N,N*-dimetilformamida. La disolución obtenida se añade gota a gota sobre acetato de etilo (100 mL) sometido a fuerte agitación, apareciendo un precipitado, el cual se pulveriza durante 30 minutos adicionales en un baño de ultrasonidos.

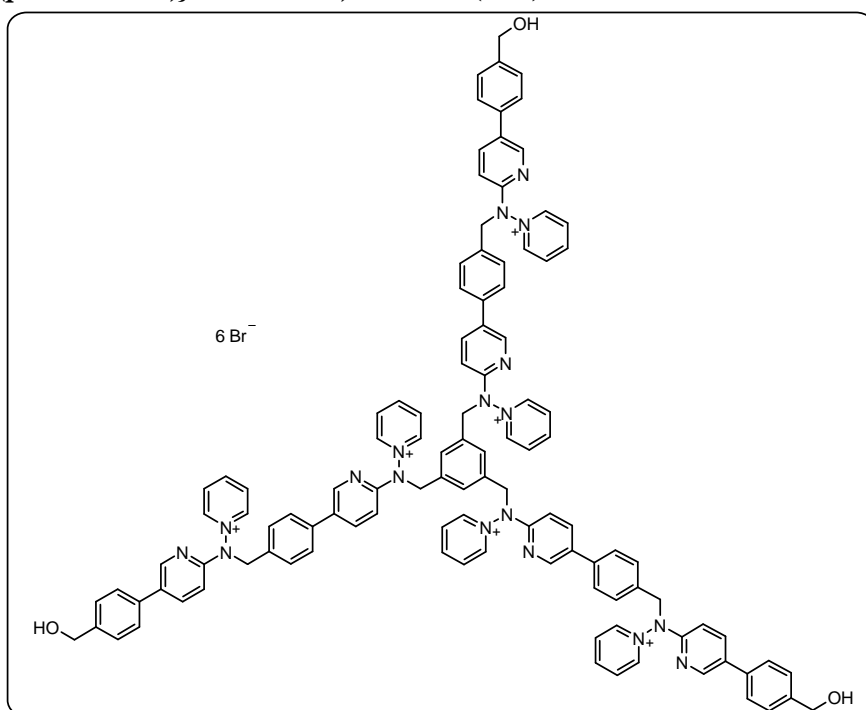
Se obtiene un precipitado de color pardo en una disolución rojiza. El líquido se decanta parcialmente y el sólido se recoge por filtración y se lava repetidas veces con acetato de etilo o acetona para **68a** y **68b** respectivamente, hasta no apreciar color en las aguas de lavado, para finalmente secarlo a vacío.

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 158.4, 157.6, 149.6, 149.2, 147.1, 140.7, 138.9, 138.5, 137.7, 135.0, 133.0, 131.0, 130.6, 130.5, 130.4, 129.7, 128.8, 128.5, 127.7, 120.9, 111.1, 110.9, 58.6, 58.6.

Análisis calculado para $\text{C}_{90}\text{H}_{78}\text{Br}_6\text{N}_{18}\cdot 7\text{H}_2\text{O}$

	C: 53.59	H: 4.60	N: 12.50
Hallado	C: 53.57	H: 4.77	N: 12.16

Hexabromuro de 1,3,5-tris(*N*-{5-[4-({*N*-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il],*N*-(piridin-1-io)aminometil]fenil}piridin-2-il],*N*-(piridin-1-io)}aminometil)benceno (68b)



A partir de 138 mg (0.1 mmol) de **64b** y 111 mg (0.4 mmol) de la aminorada de piridinio **25b** y siguiendo el procedimiento descrito se obtienen 188 mg del compuesto **68b** como un sólido de color marrón, con p.f. $>193\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Desc.). Rdto. = 85%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3400, 3022, 1598, 1475, 1371, 1215, 998, 813, 678.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.36 (6H, d, J = 6.2 Hz, $H2(6)$); 9.27 (6H, d, J = 6.9 Hz, $H2(6)$); 8.76 (6H, m, $H4$ y $H4'$); 8.52 (3H, d, J = 2.1 Hz, $H6'$); 8.45 (3H, d, J = 1.9 Hz, $H6'$); 8.26 (12H, m, $H3(5)$) y $H3(5)$); 8.17 (6H, m, $H4'$ y $H4'$); 7.74 (3H, s, H_{Ar}); 7.61 (18H, m, $H2''(6'')$, $H2''(6'')$ y $H3''(5'')$); 7.34 (6H, m, $H3''(5'')$); 7.34 (3H, d, J = 8.7 Hz, $H3'$); 7.24 (3H, d, J = 8.7 Hz, $H3'$); 5.50 (12H, s, CH_2N); 4.79 (6H, s, CH_2OH).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 157.5, 157.4, 149.8, 149.7, 149.2, 149.1, 147.1, 147.0, 142.9, 138.9, 138.8, 138.5, 137.8, 136.8, 134.9, 133.9, 132.9, 131.1, 130.8, 130.6, 130.2, 128.8, 128.5, 127.7, 111.1, 111.0, 64.7, 58.7, 58.5.

Análisis calculado para C₁₁₁H₉₆Br₆N₁₈O₃·8H₂O (%):

	C: 56.50	H: 5.04	N: 10.68
Hallado	C: 56.78	H: 4.93	N: 11.01

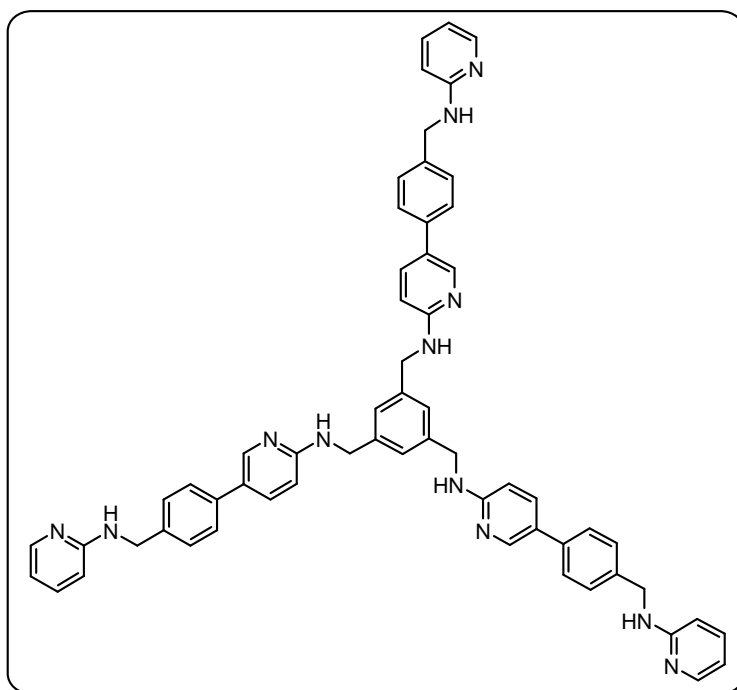
1,3,5-tris[N-(5-{4-[N-(piridin-2-il)aminometil]fenil}-piridin-2-il)aminometil]benceno. (70)

En un matraz de fondo redondo se hace una disolución de 250 mg del compuesto **68a** en 15 mL de metanol bajo atmósfera inerte. A continuación se añaden 100 mg del catalizador de Pd (Pd-C 10% seco) y por último 60 equivalentes del reductor: formiato amónico (500 mg). El sistema se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24h. Transcurrido ese tiempo se añaden al sistema otros 100 mg del catalizador y 500 mg del reductor, manteniendo la reacción durante 24 horas adicionales.

Transcurridas 48 h de reacción, esta se da por finalizada. El aislamiento de la amina final se lleva a cabo evaporando el disolvente y tratando el residuo con acetona. El exceso de formiato amónico se elimina empleando un filtro de celite y, tras evaporar el disolvente y se purifica la amina por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetona-metanol (95:5) como eluyente.

Se obtuvieron 67 mg de un sólido en el que se pudo detectar la presencia de la hexamina **70** por RMN. Se realizaron otros ensayos de purificación en placa preparativa y aunque no se logró la obtención del producto deseado totalmente puro la espectroscopía

de ^1H -RMN, así como el espectro de masas de alta resolución (HRMS) demuestran su formación.

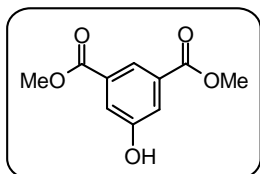


HRMS (ESI-TOF, MeOH): Calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{55}\text{N}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 943.4673, encontrado 943.9902.

4. Síntesis de tetraminas a partir de *N*-aminidas de piridinio.

4.1.- Síntesis de sales basadas en 3,5-*bis*(bromo metil)benciloxibenceno y 3,5-*bis*(bromometil)fenol.

5-Hidroxiisofталato de dimetilo¹⁷⁹

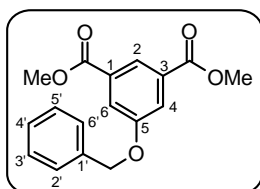


Se depositan 10 g (54.9 mmol) del ácido 5-hidroxiisofталico comercial de partida en un frasco Duran® de 100 mL, se añaden 50 mL de metanol y 0.1 mL de H₂SO₄ a modo de catalizador. Seguidamente se cierra y se deja reaccionar durante 24 horas a 80 °C.

Transcurrido el tiempo de reacción se enfría el sistema hasta alcanzar la temperatura ambiente y se añaden 5 mL de agua. Seguidamente se sumerge en un baño de agua-hielo dónde el diéster deseado cristaliza como un sólido blanco.

El isofталato de metilo así obtenido se recoge por filtración y se lava repetidas veces con agua y por último con metanol muy frío. La recrystalización de metanol-agua (4:1) proporciona 9.5 g del 5-hidroxiisofталato de dimetilo como un sólido blanco de p.f.: 163–164 °C (p.f. Lit¹⁸⁰ = 162–164°C) (MeOH). Rdto. = 82%

5-Benciloxiisofталato de dimetilo^{179,181,182}



En un frasco Duran® de 100 mL se prepara una mezcla de 5 g (23.8 mmol) del 5-hidroxiisofталato de dimetilo previamente obtenido, 5 g de K₂CO₃ y 40 mL de *N,N*-dimetilformamida.

Seguidamente al sistema se añade bromuro de bencilo (3.39 mL, 28.5 mmol) y 5 mg de NaI. El sistema se cierra y se deja reaccionar en estufa termostatzada a 80 °C durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente, se filtra el K₂CO₃ sobrante y se lava con acetato de etilo.

A continuación evaporan los disolventes del filtrado quedando un residuo sólido; al que se añaden 250 mL de acetato de etilo y 50 mL de H₂O. La mezcla se transvasa a un embudo de extracción donde se retira la fase acuosa, la cual extrae con varias fracciones de acetato de etilo (3x40 mL).

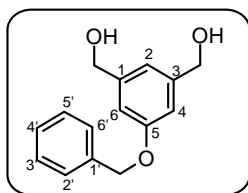
Las fases orgánicas se reúnen y se extraen sucesivamente con 3x50 mL de una disolución acuosa de NaOH (10%), 2x20 mL de agua y salmuera (50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a sequedad, quedando un residuo sólido que se purifica por recristalización de una mezcla de metanol-agua (9:1) obteniéndose 6.2 g del diéster deseado, p.f.: 66–67 °C (MeOH:H₂O). Rdto. = 87%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3033, 2955, 1721, 1594, 1456, 1426, 1340, 1307, 1243, 1112, 1055, 1000, 755, 731, 696.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.27 (1H, t, J = 1.3 Hz, H2); 7.81 (2H, d, J = 1.3 Hz, H4(6)); 7.41 (5H, m, H2'(6'), H3'(5') y H4'); 5.15 (2H, s, CH₂); 3.91 (6H, s, CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.0 (CO), 158.7 (C5), 136.0 (C1'), 131.8 (C1(3)), 128.6 (C2'(6')), 128.2 (C3'(5')), 127.5 (C4'), 123.1(C2), 120.1 (C4(6)), 70.4 (CH₂), 52.3 (CH₃).

3,5-Bis(hidroximetil)benciloxibenceno^{179,183}



Sobre una suspensión de 3 g de LiAlH₄ (80 mmol) en 100 mL de THF anhidro se añade una disolución de 2.4 g del 5-benciloxiisofthalato de dimetilo (8.0 mmol) en THF.

La adición del diéster sobre la suspensión de LiAlH₄ se hace gota a gota a 0 °C; una vez finalizada la adición del éster sobre la suspensión de LiAlH₄ se retira el baño de hielo y tras 15 minutos se calienta el sistema a reflujo durante 2–3h. Se cesa la calefacción y se deja al sistema alcanzar la temperatura ambiente para seguidamente enfriarlo en un baño de hielo, momento en el que se neutraliza el exceso de hidruro con la adición de Na₂SO₄ saturado.

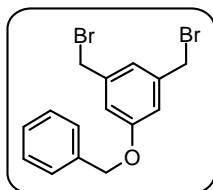
Una vez neutralizado el exceso de hidruro se procede a la eliminación de las sales, por filtración a través de un filtro de *celite*, lavándolo a fin de que no quede alcohol retenido. El filtrado se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice y metanol–acetato de etilo (2:8) como eluyente, dando 2.32 g del alcohol deseado, p.f.: 44–47 °C (CH_2Cl_2). Rdto. = 95%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3294, 3032, 2897, 1596, 1454, 1298, 1165, 1032, 991, 850, 751, 696.

^1H –RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 7.38 (5H, m, $H_{2'}(6')$, $H_{3'}(5')$ y $H_{4'}$); 6.84 (1H, s ancho, $H_{2\text{Ar}}$); 6.82 (2H, s ancho, $H_{4\text{Ar}}(6\text{Ar})$); 5.15 (2H, t, $J = 5.6$ Hz, OH); 5.07 (2H, s, OCH_2Ph); 4.43 (4H, d, $J = 5.6$ Hz, CH_2OH).

^{13}C –RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 157.8 (C_5), 143.4 ($C_1(3)$), 136.7 (C_1'), 127.9 ($C_{2'}(6')$), 127.2 ($C_{4'}$), 127.0 ($C_{3'}(5')$), 116.3 (C_2), 110.4 ($C_{4(6)}$), 68.5 (OCH_2Ph), 62.3 (CH_2OH).

3,5–bis(bromometil)benciloxibenceno (71)^{184,185}



En un matraz cerrado y bajo atmósfera inerte se prepara una disolución de 1g (4.1 mmol) de 3,5–bis(hidroximetil)benciloxibenceno y 2.98 g (9.0 mmol) de CBr_4 en 100 mL de diclorometano anhidro.

A continuación se introduce el sistema en un baño de hielo a 0 °C y seguidamente se adicionan lentamente 2.36 g (9.0 mmol) de trifenilfosfina en 50 mL de diclorometano anhidro. Una vez terminada la adición se retira del baño de hielo y se deja reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente.

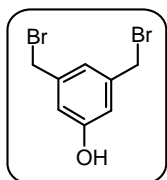
La reacción inicialmente incolora se torna amarillenta según va evolucionando. Concluido el tiempo de reacción el disolvente se evapora a vacío y el crudo de la reacción cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano–diclorometano 2:1. El producto buscado se obtiene como un aceite de color amarillento. Rdto. = 88%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3061, 3029, 2923, 1592, 1470, 1323, 1303, 1218, 1208, 1167, 1035, 955, 850, 755, 698.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.37 (5H, m, $H2'(6')$, $H3'(5')$ y $H4'$), 7.00 (1H, s ancho, $H2$), 6.93 (2H, s ancho, $H4(6)$), 5.05 (2H, s, OCH_2Ph), 4.42 (4H, s, CH_2Br).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 157.9 (C1); 139.9 (C3(5)); 136.6 (C1'); 127.8 (C2'(6')); 127.1 (C4'); 127.0 (C3'(5')), 121.7 (C4); 116.0 (C2(6)); 32.6 (CH_2Br).

3,5-Bis(bromometil)fenol (73)^{174,186,187}



En un matraz acoplado a un refrigerante se disuelve 1.0 g de 3,5-bis(hidroximetil)benciloxi benceno en 150 mL de Tolueno; seguidamente se añade una mezcla 1:1 de agua y ácido bromhídrico concentrado (20 mL) y se calienta a reflujo durante 2 horas.

Una vez acabado el tiempo de reflujo se deja enfriar la disolución y se trasvasa a un embudo de extracción donde se separan ambas fases. La fase acuosa se extrae con tolueno (3x25 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con 1x50 mL de agua, NaHCO_3 saturado (3x50 mL) y salmuera (100 mL). La disolución obtenida se seca sobre MgSO_4 , se filtra y seca a vacío. La purificación se hace en cromatografía en columna eluyendo inicialmente con hexano para eliminar el bromuro de bencilo generado y seguidamente en una mezcla hexano-diclorometano (2:1). Se obtienen 1.12 g de un sólido blanco de p.f.: 65–67 °C (MeOH). Rdto. = 98%.

IR (NaCl), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3337, 2917, 1598, 1456, 1315, 1211, 1161.

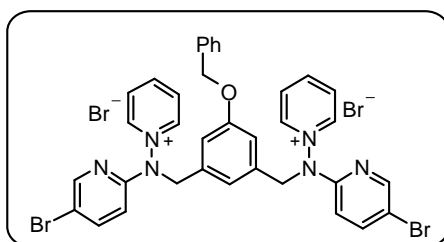
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.97 (1H, s ancho, $H4$); 6.79 (2H, s ancho, $H2(6)$); 5.10 (1H, s ancho, OH), 4.39 (4H, s, CH_2Br).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155.8 (C1); 139.8 (C3(5)); 121.9 (C4); 116.1 (C2(6)); 32.5 (CH_2Br).

Procedimiento general de alquilación

En un matraz de fondo redondo se depositan 1.0 mmol de un derivado dibromado **71** ó **73** y 2.2 mmol de la aminida de piridinio correspondiente. Al sistema se añaden 10 mL de acetona anhidra y se agita la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, aparece en el medio de reacción un sólido que corresponde a la disal esperada; el precipitado se recoge por filtración, se lava con pequeñas porciones (3x5 mL) de acetona y se recristaliza del disolvente adecuado.

Dibromuro de {5-benciloxi-1,3-bis[N-(5-bromopiridin-2-il), N-(piridin-1-io)aminometil]}benceno (72a**)**



A partir de 550 mg de la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio **15** y 370 mg del 5-benciloxi-1,3-bis(bromometil)benceno **71**, siguiendo el procedimiento general se obtienen 800 mg del compuesto **72a** como un sólido amarillo con p.f. > 172 °C (Desc.) (EtOH). Rdto. = 92%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2998, 2934, 1616, 1571, 1476, 1367, 1299, 1225, 1154, 1048, 996, 829, 748, 673.

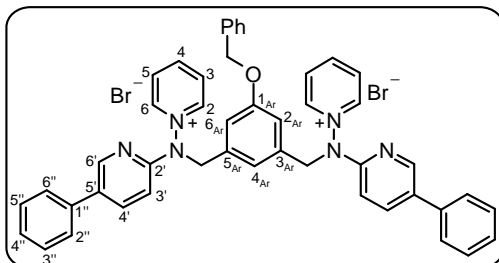
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.15 (4H, dd, J = 6.8 y 1.3 Hz, $H_{2(6)}$); 8.74 (2H, tt, J = 7.8 y 1.3 Hz, H_4); 8.28 (2H, d, J = 2.0 Hz, $H_{6'}$); 8.19 (4H, dd, J = 7.8 y 6.8 Hz, $H_{3(5)}$); 8.03 (2H, dd, J = 9.0 y 2.4 Hz, $H_{4'}$); 7.38 (5H, m, H_{Ph}), 7.19 (1H, s ancho, $H_{4_{\text{Ar}}}$); 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz, $H_{3'}$); 7.05 (2H, d, J = 1.4 Hz, $H_{2_{\text{Ar}}}$ (6_{Ar})); 5.36 (4H, s, CH_2N); 5.12 (2H, s, CH_2O).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 160.9, 157.0, 149.8, 149.5, 149.3, 143.0, 138.2, 137.5, 130.7, 129.7, 129.1, 128.5, 122.8, 117.0, 115.8, 112.5, 70.9, 58.5.

MS (ESI, MeOH, m/z): 793/791/789/787 (3/8/8/3, $[M-Br]^+$); 356/354 (74/51); 355 (100), 316 (15), 315 (18).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para $C_{35}H_{29}Br_3N_6O$
 $[M-Br]^+$: 785.99530, encontrado 785.99497

Dibromuro de {5-benciloxi-1,3-bis[*N*-(5-fenilpiridin-2-il), *N*-(piridin-1-io)aminometil}]benceno (72b)



A partir de 544 mg de la *N*-(5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **25a** y 370 mg del 5-benciloxi-1,3-bis(bromometil)-benceno **71** y siguiendo el procedimiento general se obtienen 770 mg del compuesto **72b** como un sólido marrón de p.f. > 197 °C (Desc.) (EtOH). Rdto. = 89%

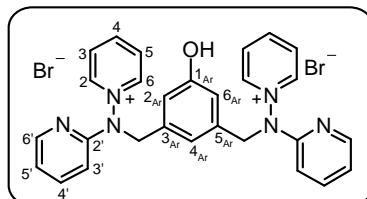
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2937, 1599, 1471, 1374, 1307, 1165, 772.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 9.18 (4H, dd, $J = 6.9$ y 1.3 Hz, $H_2(6)$); 8.73 (2H, tt, $J = 7.8$ y 1.3 Hz, H_4); 8.47 (2H, dd, $J = 2.4$ y 0.7 Hz, H_6'); 8.21 (4H, dd, $J = 7.9$ y 6.6 Hz, $H_3(5)$); 8.14 (2H, dd, $J = 8.6$ y 2.4 Hz, H_4'); 7.62 (4H, dd, $J = 8.3$ y 1.4 Hz, $H_2''(6'')$); 7.45 (11H, m, $H_3''(5'')$, H_{Ph} y H_4''); 7.25 (3H, m, H_3' y $H_{2\text{Ar}}$); 7.10 (2H, d, $J = 1.2$ Hz, $H_{2\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$); 5.41 (4H, s, CH_2N); 5.15 (2H, s, CH_2O).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 161.0, 157.3, 149.6, 149.1, 147.1, 138.9, 138.3, 137.9, 134.1, 130.6, 130.4, 130.3, 129.7, 129.2, 129.1, 128.5, 127.7, 122.8, 117.0, 111.0, 70.9, 58.7.

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para $C_{47}H_{40}^{79}\text{BrN}_6\text{O}$
 $[M-Br]^+$: 783.2447, encontrado 783.2533.

Dibromuro de {5-hidroxí-1,3-bis[N-(piridin-2-il)-N-(piridin-1-io)aminometil]}benceno (74a)



A partir de 376 mg de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2** y 280 mg del 3,5-bis(bromometil)fenol **73**, siguiendo el procedimiento general se obtienen 614 mg del compuesto **74a** como un sólido blanco de p.f.: 238–239 °C (EtOH). Rdto. = 95%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3025, 1614, 1591, 1471, 1321, 1304, 1239, 1158, 797, 773, 682.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.64 (1H, s, OH); 9.30 (4H, d, *J* = 5.7 Hz, H2(6)); 8.75 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, H4); 8.26 (4H, m, H3(5)); 8.17 (2H, dd, *J* = 5.2 y 1.5 Hz, H6'); 7.89 (2H, dd, *J* = 7.9 y 1.5 Hz, H4'); 7.14 (4H, m, H3' y H5'); 6.93 (1H, s, H4_{Ar}); 6.69 (2H, s, H2_{Ar}(6_{Ar})); 5.28 (4H, s, CH₂N).

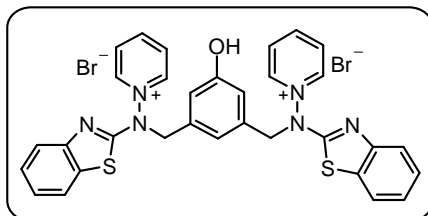
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.20 (4H, dd, *J* = 6.8 y 1.3 Hz, H2(6)); 8.44 (2H, tt, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, H4); 8.22 (6H, m, H3(5) y H6'); 7.90 (2H, ddd, *J* = 8.9, 7.9 y 1.8 Hz, H4'); 7.18 (4H, m, H3' y H5'); 7.08 (1H, m, H4_{Ar}); 6.81 (2H, d, *J* = 1.5 Hz, H2_{Ar}(6_{Ar})); 5.32 (4H, s, CH₂N).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 157.3, 156.0, 147.6, 147.3, 147.0, 138.6, 135.5, 128.7, 118.6, 118.4, 114.9, 108.5, 56.0.

MS (ESI, MeOH, *m/z*): 543/541 (24/27, [M-Br]⁺), 232 (35), 231 (100).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₂₈H₂₆BrN₆O [M-Br]⁺: 540.12732, encontrado 540.12161

Dibromuro de {1,3-bis[N-(benzotiazol-2-il)-N-(piridin-1-io)-aminometil],5-hidroxi}benceno (74b)



A partir de 500 mg de la *N*-(benzotiazol-2-il)aminida de piridinio **47** y 280 mg del 3,5-*bis*(bromometil)fenol **73** y siguiendo el procedimiento general se obtienen 739 mg del compuesto **74b** como un sólido amarillo de p.f.: 188–191 °C (EtOH). Rdto. = 87%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3485, 3189, 3016, 1685, 1601, 1516, 1441, 1370, 1277, 1165, 767, 737, 670.

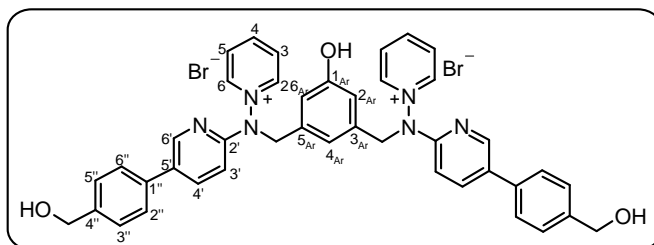
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.86 (1H, s, OH); 9.69 (4H, d ancho, *J* = 5.9 Hz; *H*2(6)); 8.82 (2H, t ancho, *J* = 7.6 Hz, *H*4); 8.38 (4H, t ap, *J* = 6.8 Hz, *H*3(5)); 8.02 (2H, d ancho, *J* = 7.9 Hz, *H*7'); 7.58 (2H, d ancho, *J* = 7.9 Hz, *H*4'), 7.40 (2H, t ap, *J* = 7.6 Hz, *H*5' ó *H*6'); 7.31 (2H, t ap, *J* = 7.6 Hz, *H*6' ó *H*5'); 7.25 (1H, s ancho, *H*4_{Ar}); 6.92 (2H, s ancho, *H*2_{Ar}(6_{Ar}); 5.47 (4H, s, CH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 166.0, 157.6, 149.1, 148.5, 147.3, 134.3, 131.4, 139.2, 126.3, 123.6, 121.6, 120.2, 119.3, 115.9, 58.9.

MS (ESI, MeOH, *m/z*): 655/653 (16/15, [M-Br]⁺), 415 (25), 287 (24), 224 (39), 208 (100).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₃₂H₂₅BrN₆OS₂ [M-Br]⁺: 652.07146, encontrado 652.09369

Dibromuro de (5-hidroxi-1,3-bis{N-[5-(4-hidroximetilfenil) – piridin-2-il]-N-[piridin-1-io]aminometil})benceno (74c)



A partir de 609 mg de la *N*-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **25b** y 280 mg del 3,5-*bis*(bromometil)fenol **73** y siguiendo el procedimiento general se obtienen 815 mg del compuesto **74c** como un sólido higroscópico de color marrón y p.f.: 188–190 °C (EtOH). Rdto. = 91%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3368, 3023, 1599, 1475, 1372, 1014, 810, 676.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.69 (1H, s, OH); 9.38 (4H, d, *J* = 5.9 Hz; H2(6)); 8.77 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, H4); 8.49 (2H, s ancho, H6'); 8.30 (4H, m, H3(5)); 8.20 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H4'); 7.63 (4H, ap d, *J* = 7.9 Hz, H2''(6'')), 7.40 (4H, ap d, *J* = 7.9 Hz, H3''(5'')); 7.26 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H3'); 7.00 (1H, s ancho, H4_{Ar}); 6.74 (2H, s ancho, H2_{Ar}(6_{Ar})); 5.35 (4H, s, CH₂N); 4.52 (4H, s ancho, CH₂O).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 157.5, 155.4, 147.7, 147.5, 144.7, 141.8, 136.6, 135.7, 133.9, 130.5, 128.9, 126.6, 125.6, 118.6, 114.9, 108.7, 71.7, 56.3.

MS (ESI, MeOH *m/z*): 755/753 (11/11, [M-Br]⁺); 337(23), 298 (18), 278 (67), 258 (100).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): calculado para C₄₄H₃₈BrN₆O₃
[M-Br]⁺: 752.21105, encontrado 752.20476

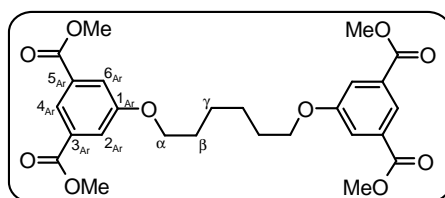
4.2.– Síntesis de tetrasales.

Síntesis de tetra-ésteres: Procedimiento general

Se prepara una mezcla de 5 g (23.8 mmol) de 5-hidroxiisofthalato de dimetilo y 5 g de K_2CO_3 en 40 mL de *N,N*-dimetilformamida en un frasco Duran®; seguidamente se añaden 10.4 mmol del derivado dihalogenado correspondiente y 5 mg de NaI. El sistema se cierra y se deposita en una estufa termostatzada a 80 °C durante 24 horas si se trata de derivados halogenados bencílicos o durante 48 horas si son alquílicos.

Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, se elimina el exceso de K_2CO_3 por filtración y a continuación se elimina el disolvente a vacío. El crudo resultante se disuelve en una mezcla de acetato de etilo (250 mL) y H_2O (50 mL) y se transvasa a un embudo de extracción. La fase acuosa se extrae con varias fracciones de acetato de etilo (3x40 mL); y las fases orgánicas combinadas, se extraen con NaOH 10%, 2x20 mL y por último con salmuera (50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente. Los ésteres obtenidos se recristalizan de metanol.

1,6-Bis[3,5-bis-(metoxicarbonil)fenoxi]hexano.¹⁷²



A partir de 5 g del 5-hidroxiisofthalato de dimetilo y 1.66 mL de 1,6-dibromohexano en *N,N*-dimetilformamida y siguiendo el procedimiento general se obtuvieron 4.25 g del tetraéster como un sólido blanco de p.f.: 136–139 °C (MeOH). Rdto. = 76%. (p.f. Lit. 135–136°C)

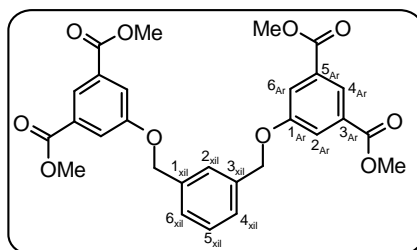
IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2951, 1731, 1596, 1456, 1432, 1341, 1241, 1116, 1045, 1006, 755.

^1H -RMN (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 8.14 (2H, t, $J = 1.4$ Hz, $H_{4\text{Ar}}$); 7.69 (4H, d, $J = 1.4$ Hz, $H_{2\text{Ar}}(6\text{Ar})$); 4.14 (4H, t, $J =$

6.2 Hz, CH_2O); 3.90 (12H, s, CH_3); 1.87 (4H, m, $\text{CH}_2\beta$); 1.61 (4H, m, $\text{CH}_2\gamma$).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 164.7 (CO), 158.7 (C1_{Ar}), 131.3 ($\text{C3}_{\text{Ar}}(\text{C5}_{\text{Ar}})$), 121.4 (C4_{Ar}), 118.6 ($\text{C2}_{\text{Ar}}(\text{C6}_{\text{Ar}})$), 67.7 (CH_2O), 51.3 (CH_3), 48.3($\text{CH}_2\beta$), 24.9 ($\text{CH}_2\gamma$).

1,3-Bis[3,5-bis-(metoxicarbonil)fenoximetil]benceno



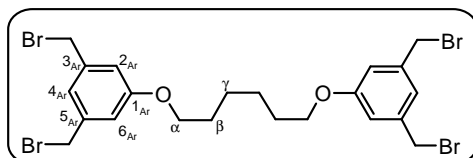
A partir de 5 g del 5-hidroxiisofthalato de dimetilo y 2.83 g de α,α' -dibromo-*m*-xileno en *N,N*-dimetilformamida y siguiendo el procedimiento general se obtuvieron 4.59 g del tetraéster como un sólido blanco de p.f.: 132–133 °C (MeOH). Rdto. = 82%.

^1H -RMN (200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 8.12 (1H, t, $J = 1.4$ Hz, H4_{Ar}); 7.75 (2H, d, $J = 1.4$ Hz, $\text{H2}_{\text{Ar}}(\text{C6}_{\text{Ar}})$); 7.66 (1H, s ancho, H2_{xil}), 7.48 (3H, m, $\text{H4}_{\text{xil}}(\text{C6}_{\text{xil}})$ y H3_{xil}); 5.23 (4H, s, CH_2); 3.87 (12H, s, CH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 165.9 (CO), 159.5 (C1_{Ar}), 137.7 ($\text{C1}_{\text{xil}}(\text{C3}_{\text{xil}})$), 132.6 ($\text{C3}_{\text{Ar}}(\text{C5}_{\text{Ar}})$), 129.4 (C5_{xil}), 127.9 ($\text{C4}_{\text{xil}}(\text{C6}_{\text{xil}})$), 127.3 (C2_{xil}), 123.1 (C4_{Ar}), 120.3 ($\text{C2}_{\text{Ar}}(\text{C6}_{\text{Ar}})$), 70.6 (CH_2O), 52.6 (CH_3).

Preparación de los derivados tetrahalogenados

1,6-Bis[3,5-bis(bromometil)fenoxi]hexano (76a)¹⁸⁸



En un sistema compuesto de un matraz acoplado a un refrigerante y a un embudo de adición se prepara, a 0 °C y bajo atmósfera inerte una suspensión de 3 g de LiAlH_4 en 100 mL de THF anhidro. Seguidamente se carga el embudo de adición con una disolución de 1.5 g (3.0 mmol) del éster precursor en 50 mL de THF, que se añade gota a gota sobre la suspensión del reductor. Una vez concluida la adición la mezcla de reacción se refluxe durante 12h.

Acabada la reacción se enfría el sistema y se neutraliza el exceso de LiAlH_4 con agua. El disolvente se evapora a sequedad y sobre el crudo resultante se añaden 200 mL de una mezcla de ácido bromhídrico y sulfúrico (2:1) y se calienta a reflujo durante 1 hora.

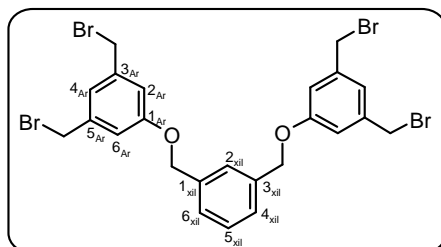
Acabada la reacción se deja que alcance la temperatura ambiente y seguidamente se diluye con 200 mL de agua. El derivado halogenado obtenido se extrae con diclorometano (3x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaHCO_3 saturado (3x50 mL), H_2O (3x30 mL) y por último con salmuera (2x25 mL). Tras secar la fase orgánica sobre MgSO_4 y eliminar el disolvente a vacío se obtiene un producto aceitoso de color marrón, que se purifica por cromatografía en gel de sílice con diclorometano–hexano (3:7) como fase móvil. La recristalización de metanol proporciona 1.03 g de **68a** puro como un sólido blanco de p.f.: 100–102 °C, (p.f. Lit.¹⁸⁸ 99–101°C), Rdto. = 54%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2920, 2860, 1590, 1050

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.97 (2H, t, $J = 1.1$ Hz, $\text{H}_{4\text{Ar}}$), 6.84 (4H, d, $J = 1.1$ Hz, $\text{H}_{2\text{Ar}}$ (6_{Ar})), 4.41 (8H, s, CH_2Br), 3.96 (4H, t, $J = 6.4$ Hz, CH_2O), 1.81 (4H, m, $\text{CH}_2\beta$); 1.52 (4H, m, $\text{CH}_2\gamma$).

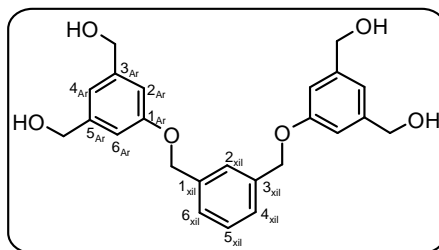
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159.4 (C1_{Ar}), 139.5 ($\text{C3}_{\text{Ar}}(\text{5}_{\text{Ar}})$), 121.6 (C4_{Ar}), 115.1 ($\text{C2}_{\text{Ar}}(\text{6}_{\text{Ar}})$), 68.0 (CH_2O), 33.0 (CH_2Br), 29.1 ($\text{CH}_2\beta$), 25.9 ($\text{CH}_2\gamma$).

1,3-Bis[3,5-bis(bromometil)fenoximetil]benceno (76b)¹⁶⁷



Siguiendo el procedimiento empleado para la reducción de el compuesto **70a** se reduce el éster goteando una disolución de 1.5g (2.9 mmol) en 50 mL de THF anhidro sobre una suspensión de 3 g de LiAlH_4 en 120 mL de THF.

Tras la neutralización, se filtran las sales a través de un filtro de celite. El filtrado se lleva a sequedad y se purifica por cromatografía en columna con etanol-acetato de etilo (1:1) como eluyente. Se obtienen 920 mg del 1,3-bis-[3,5-bis-(hidroximetil)fenoximetil]benceno **69b** como un sólido blanco de p.f.: 205–207 °C (CH_2Cl_2 -MeOH). Rdto. = 78%.



IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3223, 2873, 1599, 1451, 1360, 1329, 1300, 1182, 1022, 935, 857.

^1H -RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 7.52 (1H, s ancho, H2_{xii}); 7.39 (3H, m, $\text{H4}_{\text{xii}}(\text{6}_{\text{xii}})$ y H5_{xii}); 6.85 (2H, s ancho, H4_{Ar}), 6.83 (4H, s ancho, $\text{H2}_{\text{Ar}}(\text{6}_{\text{Ar}})$), 5.15 (4H, t, $J = 5.8$ Hz, OH); 5.08 (4H, s, CH_2O); 4.43 (8H, d, $J = 5.8$ Hz; CH_2OH).

^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 157.8 (C1_{Ar}), 143.4 ($\text{C3}_{\text{Ar}}(\text{5}_{\text{Ar}})$), 137.0 ($\text{C1}_{\text{xii}}(\text{3}_{\text{xii}})$), 128.0 (C5_{xii}), 126.4

(C4_{xil}(6_{xil})), 126.1 (C2_{xil}), 116.4 (C4_{Ar}), 110.4 (C2_{Ar}(6_{Ar})), 68.5 (CH₂O), 62.3 (CH₂OH).

A partir de 410 mg (1.0 mmol) del 1,3-*bis*-[3,5-*bis*-(hidroximetil)fenoximetil]benceno **69b**, 1.15 g (4.4 mmol) de trifenilfosfina en diclorometano a 0°C y bajo fuerte agitación, se añaden en porciones 783 mg (4.4 mmol) de NBS. El sistema se cierra y se sumerge en un baño de ultrasonidos (*Branson mod.1510*) durante 90 minutos.

Tan pronto como se consume la totalidad del alcohol de partida (TLC) se evapora el disolvente a sequedad, para seguidamente purificar el crudo resultante por cromatografía en columna con gel de sílice y diclorometano como eluyente. Se obtienen 476 mg del derivado tetrabromado **76b** como un sólido blanco. p.f.: 146–147 °C. Rdto. = 72%.

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2938, 2882, 1593, 1443, 1335, 1296, 1212, 1179, 1040, 853, 697, 553

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.49 (1H, s ancho, H2_{xil}), 7.40 (3H, m, H4_{xil}(6_{xil}) y 5_{xil}), 7.01 (2H, t, J = 1.5 Hz, H4_{Ar}), 6.93 (4H, d, J = 1.5 Hz, H2_{Ar}(6_{Ar})), 5.07 (4H, s, CH₂O), 4.41 (4H, s, CH₂Br)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159.1 (C1_{Ar}), 139.7 (C3_{Ar}(5_{Ar})), 136.9 (C1_{xil}(3_{xil})), 129.0 (C2_{xil}), 127.3 (C4_{xil}(6_{xil})), 126.6 (C5_{xil}), 122.2 (C4_{Ar}), 115.5 (C2_{Ar}(6_{Ar})), 70.0 (CH₂O), 32.8 (CH₂Br)

Análisis calculado para C₂₄H₂₂Br₄O₂ (%):

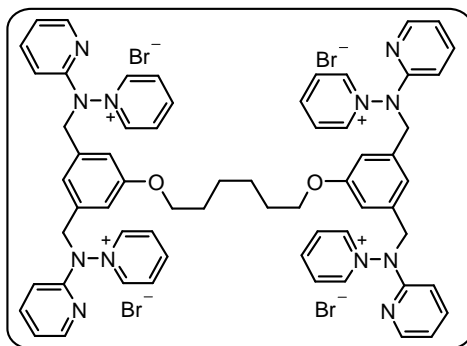
	C: 43.54	H: 3.35
Hallado	C: 43.21	H: 3.22

Procedimiento general: alquilación de derivados tetrahalogenados:

En un matraz de fondo redondo se disuelven 0.2 mmol del derivado tetrahalogenado 1,6-*bis*[3,5-*bis*(bromometil)fenoxi]hexano **76a** ó 1,3-*bis*[3,5-*bis*(bromometil)fenoximetil]benceno **76b** y 1.0 mmol de la aminida de piridinio correspondiente en dimetilformamida anhidra (5mL). La mezcla se deja reaccionar durante 72 horas a temperatura ambiente hasta que el derivado halogenado se consuma (TLC).

Seguidamente se evapora el disolvente a vacío y se redisuelve el crudo en la mínima cantidad de dimetilformamida (1 mL aprox.) y se añade gota a gota sobre acetato de etilo (50 mL) sometido a agitación vigorosa. El precipitado se filtra, se lava con acetona (caso de **77b** y **78c**) o acetato de etilo y se recrystaliza de etanol con unas gotas de metanol para proporcionar las sales como sólidos marrones.

Tetrabromuro de 1,6-Bis{3,5-bis[N-(piridin-2-il),N-(piridin-1-io)aminometil]fenoxi}hexano (77a**)**¹⁶⁷



Siguiendo el procedimiento descrito, a partir de 64.2 mg del 1,6-*bis*-[3,5-*bis*-(bromometil)fenoximetil]hexano **76a** y 76 mg de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2** se obtienen 112 mg de la sal **77a** como un sólido de color marrón claro, con p.f. >162 °C (Desc.). Rdto. = 85%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3010, 2935, 1595, 1470, 1432, 1298, 1160, 776, 746, 685.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.23 (8H, dd, J = 6.4 y 1.4 Hz, $H2(6)$); 8.74 (4H, tt, J = 7.8 y 1.4 Hz, $H4$); 8.22 (12H,

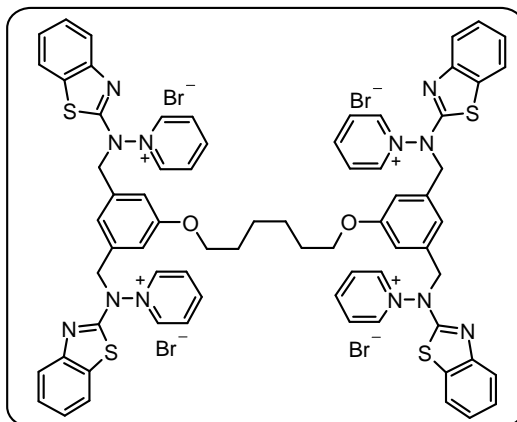
m, $H3(5)$ y $H6'$); 7.90 (4H, ddd, $J = 8.7, 7.5$ y 1.7 Hz, $H4'$); 7.19 (10H, m, $H3', H5'$ y $H4_{Ar}$); 7.00 (4H, d, $J = 1.0$ Hz, $H2_{Ar}(6_{Ar})$); 5.58 (8H, s, CH_2N); 3.98 (4H, t, $J = 6.4$ Hz, CH_2O); 1.76 (4H, m, $CH_2\beta$); 1.52 (4H, m, $CH_2\gamma$).

^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 161.6 ($C1_{Ar}$), 158.3 ($C2'$), 149.7 ($C2(6)$), 149.2 ($C4$), 149.2 ($C6'$), 140.6 ($C4'$), 137.8 ($C3_{Ar}(5_{Ar})$), 130.6 ($C3(5)$), 122.4 ($C4_{Ar}$), 120.8 ($C3'$), 116.5 ($C2_{Ar}(6_{Ar})$), 111.0 ($C5'$), 69.4 (CH_2O), 58.6 (CH_2N), 30.2 ($CH_2\beta$), 26.9 ($CH_2\gamma$).

Análisis calculado para $C_{62}H_{62}Br_4N_{12}O_2 \cdot 6H_2O$ (%):

	C: 51.90	H: 5.20	N: 11.71
Hallado	C: 51.73	H: 4.98	N: 11.92

Tetrabromuro de 1,6-Bis{3,5-bis[N-(benzotiazol-2-il),N-(piridin-1-io)aminometil]fenoxi}hexano (77b)



Seguendo el procedimiento descrito, a partir de 64.2 mg del 1,6-bis-[3,5-bis-(bromometil)fenoximetil]hexano **76a** y 100 mg de la *N*-(benzotiazol-2-il)aminida de piridinio **47** se obtienen 130 mg de la sal **77b** como un sólido amarillo de p.f. $>186^\circ C$ (Desc.). Rdto. = 84%

IR (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3009, 2931, 1614, 1596, 1520, 1471, 1440, 1297, 1170, 1047, 760, 672.

1H -RMN (300 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 9.52 (8H, dd, $J = 6.9$ y 1.6 Hz, $H2(6)$); 8.75 (4H, tt, $J = 7.8$ y 1.6 Hz, $H4$); 8.29 (8H, dd, $J = 7.8$ y 6.9 Hz, $H3(5)$); 7.88 (4H, dd, $J = 8.0$ y 1.3 Hz,

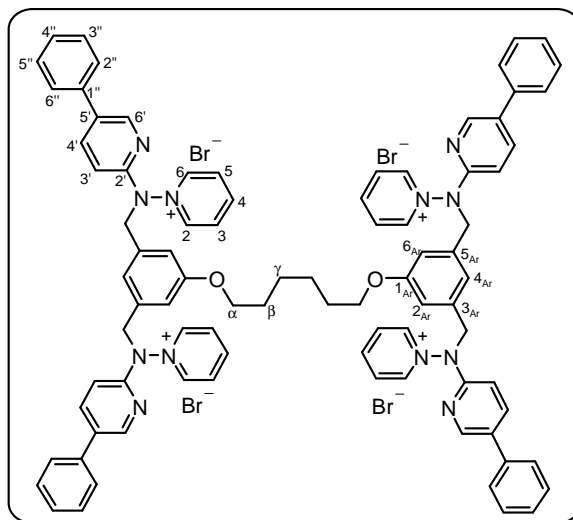
$H4'$); 7.60 (4H, dd, $J = 8.2$ y 1.3 Hz, $H7'$); 7.45 (4H, m, $H5'$ ó $H6'$); 7.35 (4H, m, $H6'$ ó $H5'$); 7.19 (4H, d, $J = 1.7$ Hz, $H2_{Ar}(6_{Ar})$); 7.16 (2H, t ancho, $J = 1.7$ Hz, $H4_{Ar}$); 5.51 (8H, s, CH_2N); 4.06 (4H, t ancho, $J = 6.2$ Hz, CH_2O); 1.81 (4H, m, $CH_2\beta$); 1.56 (4H, m, $CH_2\gamma$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 167.4 ($C2'$); 161.7 ($C1_{Ar}$), 151.3 ($C3a'$), 150.0 ($C4$), 149.2 ($C2(6)$), 136.4 ($C3_{Ar}(5_{Ar})$), 133.6 ($C7a'$); 131.0 ($C3(5)$), 128.7 ($C4'$ ó $C7'$), 125.8 ($C7'$ ó $C4'$); 122.8 ($C4_{Ar}$), 122.8 ($C5'$ ó $C6'$), 122.4 ($C5'$ ó $C6'$), 117.5 ($C2_{Ar}(6_{Ar})$), 69.5 (CH_2O), 61.2 (CH_2N), 30.2 ($CH_2\beta$), 26.9 ($CH_2\gamma$).

Análisis calculado para $C_{70}H_{62}Br_4N_{12}O_2S_4 \cdot 8H_2O$ (%):

	C: 49.59	H: 4.64	N: 9.91	S: 7.57
Hallado	C: 49.72	H: 4.53	N: 9.78	S: 7.27

Tetrabromuro de 1,6-Bis{3,5-bis[N-(5-fenilpiridin-2-il),N-(piridin-1-io)aminometil]fenoxi}hexano (77c)



Seguendo el procedimiento descrito, a partir de 64.2 mg del 1,6-bis-[3,5-bis-(bromometil)fenoximetil]hexano **76a** y 122 mg de la *N*-(5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **25a** se obtienen 146 mg de la sal **77c** como un sólido marrón claro con p.f. > 179 °C (Desc.). Rdto. = 90%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3026, 2935, 1597, 1472, 1376, 1299, 1165, 1050, 768, 698, 680.

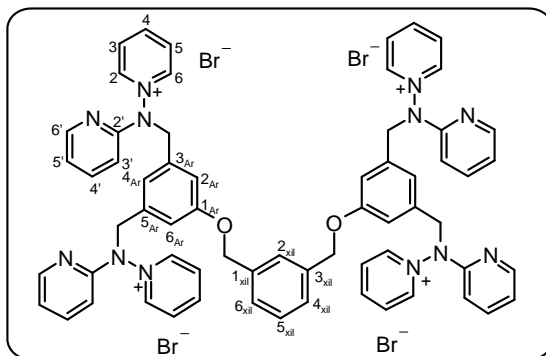
^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 9.27 (8H, dd, $J = 6.4$ y 1.3 Hz, $\text{H}2(6)$); 8.74 (4H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, $\text{H}4$); 8.46 (4H, d, $J = 2.2$ Hz, $\text{H}6'$); 8.25 (8H, dd, $J = 7.7$ y 6.4 Hz, $\text{H}3(5)$); 8.13 (4H, dd, $J = 8.6$ y 2.2 Hz, $\text{H}4'$); 7.61 (8H, dd, $J = 8.3$ y 1.4 Hz, $\text{H}2''(6'')$); 7.48 (8H, dd, $J = 8.3$ y 7.2 Hz, $\text{H}3''(5'')$); 7.41 (4H, tt, $J = 7.2$ y 1.4 Hz, $\text{H}4''$); 7.26 (4H, d, $J = 8.6$ Hz, $\text{H}3'$); 7.25 (2H, s ancho, $\text{H}4_{\text{Ar}}$); 7.04 (4H, d, $J = 1.4$ Hz, $\text{H}2_{\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$); 5.42 (8H, s, CH_2N); 3.99 (4H, t, $J = 6.4$ Hz, CH_2O); 1.78 (4H, m, $\text{CH}_2\beta$); 1.53 (4H, m, $\text{CH}_2\gamma$).

^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 161.7 ($\text{C}1_{\text{Ar}}$), 157.4 ($\text{C}2'$), 149.7 ($\text{C}2(6)$), 149.2 ($\text{C}4$), 147.1 ($\text{C}6'$), 138.9 ($\text{C}4'$), 137.9 ($\text{C}3_{\text{Ar}}(5_{\text{Ar}})$), 134.2 ($\text{C}5'$), 130.6 ($\text{C}1''$), 130.5 ($\text{C}3(5)$), 130.3 ($\text{C}3''(5'')$), 129.4 ($\text{C}4''$), 127.8 ($\text{C}2''(6'')$), 122.3 ($\text{C}4_{\text{Ar}}$), 116.5 ($\text{C}2_{\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$), 111.1 ($\text{C}3'$), 69.4 (CH_2O), 58.8 (CH_2N), 30.2 ($\text{CH}_2\beta$), 26.9 ($\text{CH}_2\gamma$).

Análisis calculado para $\text{C}_{86}\text{H}_{78}\text{Br}_4\text{N}_{12}\text{O}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (%):

	C: 59.39	H: 5.22	N: 9.66
Hallado	C: 59.69	H: 4.89	N: 9.87

Tetrabromuro de 1,3-Bis{3,5-bis[N-(piridin-2-il),N-(piridin-1-io)aminometil]fenoximetil}benceno (78a)



Siguiendo el procedimiento descrito, a partir de 66.2 mg de 1,3-bis-[3,5-bis-(bromometil)fenoximetil]benceno **76b** y 68 mg de la *N*-(piridin-2-il)aminada de piridinio **2** se obtienen 117 mg de la

sal **78a** como un sólido de color marrón claro de p.f. > 147 °C (Desc.). Rdto. = 87%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3013, 1595, 1471, 1432, 1297, 1159, 1044, 776, 686.

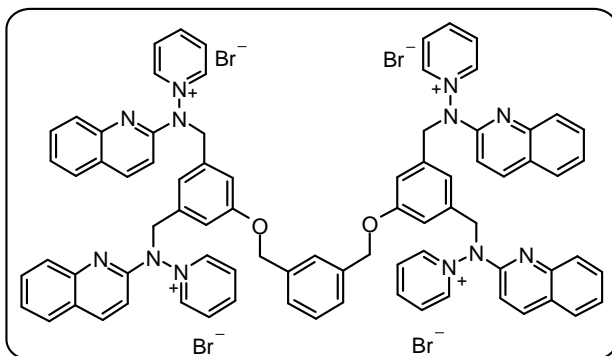
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 9.17 (8H, dd, J = 6.7 y 1.5 Hz; $H_{2(6)}$); 8.71 (4H, tt, J = 7.8 y 1.5 Hz, H_4); 8.19 (12H, m, $H_{3(5)}$ y $H_{6'}$); 7.89 (4H, ddd, J = 8.5, 7.3 y 1.8 Hz, $H_{4'}$); 7.54 (1H, s ancho, $H_{2_{\text{xil}}}$); 7.41 (3H, m, $H_{4_{\text{xil}}(6_{\text{xil}})}$ y $H_{5_{\text{xil}}}$); 7.18 (10H, m, $H_{3'}$, $5'$ y 4_{Ar}); 7.11 (4H, d, J = 1.5 Hz, $H_{2_{\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})}$); 5.34 (8H, s, CH_2N); 5.14 (4H, s, CH_2O).

¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 161.0 ($C_{1_{\text{Ar}}}$), 158.3 ($C_{2'}$), 149.6 ($C_{2(6)}$), 149.2 ($C_{6'}$), 149.1 (C_4), 140.7 ($C_{4'}$), 138.7 ($C_{1_{\text{xil}}(3_{\text{xil}})}$), 137.9 ($C_{3_{\text{Ar}}(5_{\text{Ar}})}$), 130.6 ($C_{3(5)}$), 130.0 ($C_{5_{\text{xil}}}$), 128.3 ($C_{4_{\text{xil}}(6_{\text{xil}})}$), 128.0 ($C_{2_{\text{xil}}}$), 122.8 ($C_{4_{\text{Ar}}}$), 120.9 ($C_{5'}$), 116.9 ($C_{2_{\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})}$), 111.0 ($C_{3'}$), 70.9 (CH_2O), 58.6 (CH_2N).

Análisis calculado para C₆₄H₅₈Br₄N₁₂O₂·5H₂O (%):

	C: 53.50	H: 4.77	N: 11.70
Hallado	C: 53.63	H: 4.62	N: 11.87

Tetrabromuro de 1,3-Bis{3,5-bis[N-(quinolin-2-il),N-(piridin-1-io)aminometil]fenoximetil}benceno (78b**)**¹⁶⁷



Siguiendo el procedimiento descrito, a partir de 66.2 mg de 1,3-bis-[3,5-bis-(bromometil)fenoximetil]benceno **76b** y 98 mg de la *N*-(quinolin-2-il)aminida de piridinio **46** se obtienen 130 mg de la sal **78b** como un sólido de color marrón claro de p.f. > 190 °C (Desc.). Rdto. = 84%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3004, 2932, 1617, 1598, 1504, 1471, 1430, 1324, 1214, 1163, 1046, 813, 676.

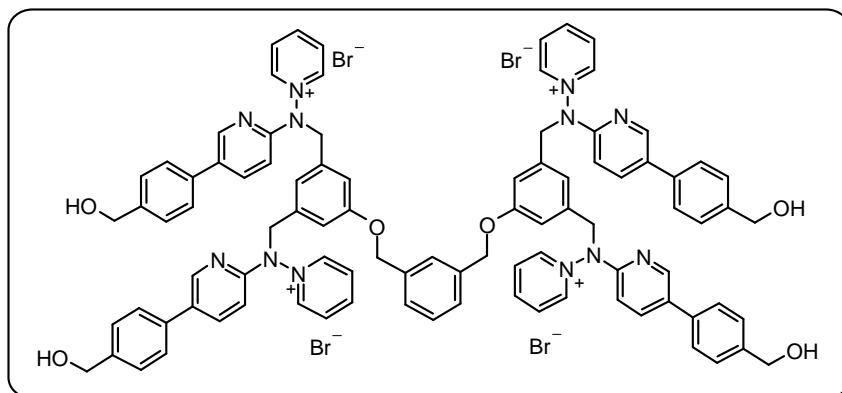
^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 9.18 (8H, dd, $J = 6.9$ y 1.3 Hz; $H_2(6)$); 8.72 (4H, tt, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, H_4); 8.34 (4H, d, $J = 8.9$ Hz, H_4'); 8.21 (8H, dd, $J = 7.7$ y 6.9 Hz, $H_3(5)$); 7.89 (4H, d ancho, $J = 8.2$ Hz, H_5'); 7.67 (4H, ddd, $J = 8.5$, 6.9 y 1.4 Hz, H_7'); 7.57 (4H, d ancho, $J = 8.5$ Hz, H_8'); 7.51 (4H, ddd, $J = 8.2$, 6.9 y 1.3 Hz, H_6'); 7.35 (4H, m, $H_{2\text{xil}}$, $H_{4\text{xil}}(6_{\text{xil}})$ y $H_{5\text{xil}}$); 7.29 (4H, d, $J = 8.9$ Hz, H_3'); 7.28 (2H, ap t, $J = 1.4$ Hz, $H_{4\text{Ar}}$); 7.15 (8H, d, $J = 1.4$ Hz, $H_{2\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$); 5.53 (8H, s, CH_2N); 5.12 (4H, s, CH_2O).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 161.0 ($\text{C}_{1\text{Ar}}$), 156.5 (C_2'), 149.8 ($\text{C}_2(6)$), 149.3 (C_4), 147.3 ($\text{C}_{8\text{a}}'$), 141.3 (C_4'), 138.7 ($\text{C}_{1\text{xil}}(3_{\text{xil}})$), 138.2 ($\text{C}_{3\text{Ar}}(5_{\text{Ar}})$), 131.9 (C_7'), 130.6 ($\text{C}_3(5)$), 129.9 ($\text{C}_{5\text{xil}}$), 128.9 (C_5'), 128.6 (C_8'), 128.3 ($\text{C}_{4\text{xil}}(6_{\text{xil}})$), 127.9 ($\text{C}_{2\text{xil}}$), 127.0 ($\text{C}_{4\text{a}}'$), 126.9 (C_6'), 122.8 ($\text{C}_{4\text{Ar}}$), 117.1 ($\text{C}_{2\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$), 111.0 (C_3'), 70.9 (CH_2O), 58.6 (CH_2N).

Análisis calculado para $\text{C}_{80}\text{H}_{66}\text{Br}_4\text{N}_{12}\text{O}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (%):

	C: 58.69	H: 4.68	N: 10.27
Hallado	C: 58.82	H: 4.53	N: 10.67

Tetrabromuro de 1,3-Bis(3,5-bis{N-[5(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il],N-(piridin-1-io)-aminometil}fenoximetil)benceno (78c)



Siguiendo el procedimiento descrito, a partir de 66.2 mg de 1,3-Bis-[3,5-bis-(bromometil)fenoximetil]benceno **76b** y 122 mg

de la *N*-[5-(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **25b** se obtienen 122 mg de la sal **78c** como un sólido de color marrón claro de p.f. > 195 °C (Desc.). Rdto. = 70%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3020, 1598, 1475, 1371, 1297, 1157, 1047, 811, 676.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.41 (8H, d ancho, *J* = 6.0 Hz, *H*2(6)); 8.75 (4H, t ancho, *J* = 7.8 Hz, *H*4); 8.49 (4H, d, *J* = 2.6 Hz, *H*6'); 8.27 (8H, m, *H*(3(5))); 8.17 (4H, dd, *J* = 8.7 y 2.6 Hz, *H*4'); 7.62 (8H, d, *J* = 8.4 Hz, *H*2''(6'')); 7.48 (1H, s ancho, *H*2_{xil}); 7.39 (11H, m, *H*3''(5''), *H*4_{xil}(6_{xil}) y *H*5_{xil}); 7.22 (4H, d, *J* = 8.7 Hz, *H*3'); 7.13 (2H, s ancho, *H*4_{Ar}); 7.10 (4H, s ancho, *H*2_{Ar} (6_{Ar})); 5.40 (8H, s ancho, *CH*₂N); 5.25 (4H, t, *J* = 5.7 Hz, *OH*); 5.09 (4H, s ancho, *CH*₂O); 4.52 (8H, d, *J* = 5.7 Hz; *CH*₂OH).

¹³C-RMN (125 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 161.0 (*C*1_{Ar}), 157.3 (*C*2'), 149.6 (*C*2(6)), 149.1 (*C*4), 147.0 (*C*6'), 143.0 (*C*4''), 138.7 (*C*1_{xil}(3_{xil})), 138.0 (*C*4'), 136.7 (*C*3_{Ar}(5_{Ar})), 133.9 (*C*1''), 130.6 (*C*3(5)), 130.5 (*C*5'), 130.0 (*C*5_{xil}), 128.8 (*C*3''(5'')), 128.3 (*C*4_{xil}(6_{xil})), 127.9 (*C*2_{xil}), 127.7 (*C*2''(6'')), 122.7 (*C*4_{Ar}), 117.0 (*C*2_{Ar}(6_{Ar})), 111.1 (*C*3'), 70.9 (*CH*₂O), 64.7 (*CH*₂OH), 58.7 (*CH*₂N).

Análisis calculado para C₉₂H₈₂Br₄N₁₂O₆·6H₂O (%):

	C: 58.79	H: 5.04	N: 8.94
Hallado	C: 58.80	H: 4.99	N: 8.54

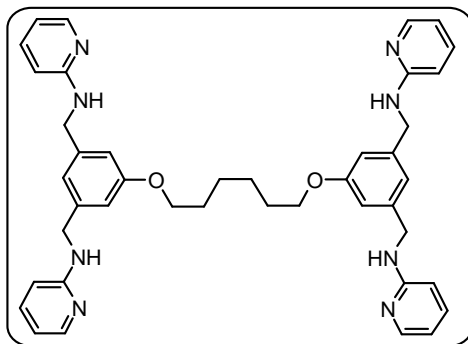
4.3.- Reducción de tetrasales: Síntesis de tetra-(*N*-heteroarilaminas).

Reducción de sales: Procedimiento general

En un matraz de fondo redondo se hace una disolución del correspondiente tetrabromuro de heteroarilaminometil piridinio **77** ó **78** en una mezcla 2:1 de ácido acético y metanol (si fuese necesario se añade metanol hasta total disolución de la tetrasal). Seguidamente y bajo fuerte agitación se añaden 30 mmol (500 mg) de polvo de Zn. En la reacción, que transcurre a temperatura ambiente, se observa una progresiva pérdida de color.

Una vez completada la reducción, se filtra el exceso de Zn por filtración, se lava el sólido con metanol y se evapora a sequedad el filtrado. El crudo obtenido se trata con 10 mL de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y NaOH acuosa (20%), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x5 mL); las fases orgánicas se combinan, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Las tetraaminas obtenidas se purifican por cromatografía en columna en gel de sílice empleando el eluyente indicado en cada caso y se si es posible recrystalizan del disolvente adecuado.

1,6-Bis{3,5-bis[*N*-(piridin-2-il)aminometil]fenoxi}hexano (79a)¹⁶⁷



A partir de 100 mg ($7.50 \cdot 10^{-5}$ mol) del tetrabromuro de 1,6-bis{3,5-bis[*N*-(piridin-2-il),*N*-(piridin-1-io)aminometil]fenoxi} hexano **77a** y siguiendo el procedimiento general se obtienen, tras cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano-

metanol (95:5) como fase móvil, 59 mg del compuesto **79a** como un sólido de color blanco. p.f. = 92–94 °C (AcOEt). Rdto. = 84%

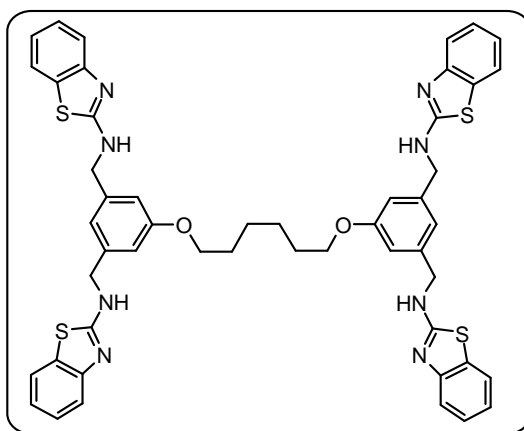
IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3251, 2924, 2853, 1600, 1455, 1328, 1291, 1154, 1049, 979, 845, 771.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.06 (4H, dd, J = 5.0 y 1.8 Hz, H_6), 7.36 (4H, ddd, J = 8.6, 7.2 y 1.8 Hz, H_4), 6.90 (2H, s ancho, $H_{4\text{Ar}}$), 6.78 (4H, s. ancho, $H_{2\text{Ar}}(6\text{Ar})$), 6.56 (4H, ddd, J = 7.2, 5.0 y 1.0 Hz, H_5), 6.32 (4H, d. ancho, J = 8.6 Hz, H_3), 4.94 (4H, s ancho, NH), 4.42 (8H, d, J = 5.7 Hz, CH_2N), 3.88 (4H, t, J = 6.4 Hz, CH_2O), 1.72 (4H, m, $\text{CH}_2\beta$), 1.45 (4H, m, $\text{CH}_2\gamma$).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159.7 ($\text{C}_{1\text{Ar}}$), 158.5 (C_2), 148.0 (C_6), 141.1 ($\text{C}_{3\text{Ar}}(5\text{Ar})$), 137.4 (C_4), 118.3 ($\text{C}_{4\text{Ar}}$), 113.1 ($\text{C}_{2\text{Ar}}(6\text{Ar})$), 112.2 (C_5), 106.8 (C_3), 67.8 (CH_2O), 46.3 (CH_2N), 29.7 ($\text{CH}_2\beta$), 25.8 ($\text{CH}_2\gamma$).

HRMS (ESI-TOF): Calculado para C₄₄H₄₇N₈O₂ [M+H]⁺, 695.3822 encontrado 695.3860.

1,6-Bis{3,5-bis[N-(benzotiazol-2-il)aminometil]fenoxi}hexano (79b)



Partiendo de 100 mg ($6.44 \cdot 10^{-5}$ mol) del tetrabromuro de 1,6-bis{3,5-bis[N-(benzotiazol-2-il),N-(piridin-1-io)aminometil]fenoxi}hexano **77b** y siguiendo el procedimiento general se obtienen, tras cromatografía en columna de gel de sílice usando

acetato de etilo como fase móvil, 40 mg del compuesto **79b** como un sólido de color blanco. p.f. = 249–252 °C (Acetona). Rdto. = 68%

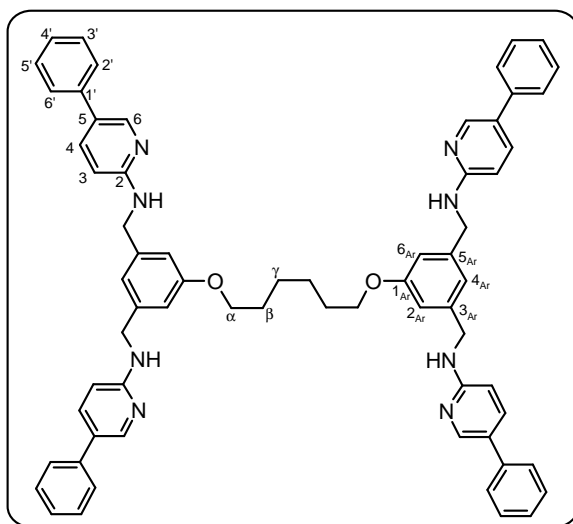
IR (NaCl): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3353, 2926, 1655, 1614, 1547, 1446, 1154, 1020, 751, 723, 668.

^1H -RMN (300MHz; $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 8.48 (4H, t ancho, $J = 5.3$ Hz, NH); 7.63 (4H, dd, $J = 7.9$ y 1.0 Hz, H_4); 7.35 (4H, d, $J = 7.9$ Hz, H_7); 7.19 (4H, ddd, $J = 8.2$, 7.2 y 1.0 Hz; H_6); 6.99 (4H, ddd, $J = 8.2$, 7.9 y 1.3 Hz, H_5); 6.95 (2H, s ancho, $\text{H}_{4\text{Ar}}$); 6.83 (4H, s ancho, $\text{H}_{2\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$); 4.53 (8H, d, $J = 5.3$ Hz, CH_2N); 3.89 (4H, t, $J = 6.3$ Hz, CH_2O); 1.64 (4H, m, $\text{CH}_2\beta$), 1.36 (4H, m, $\text{CH}_2\gamma$).

^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 165.7 (C_2), 158.3 ($\text{C}_{1\text{Ar}}$), 151.8 ($\text{C}_{3\text{a}}$); 140.0 ($\text{C}_{3\text{Ar}}(5_{\text{Ar}})$), 129.8 ($\text{C}_{7\text{a}}$), 125.0 (C_4), 120.5 (C_5 o C_6); 120.4 (C_6 o C_5); 117.9 ($\text{C}_{4\text{Ar}}$); 117.5 (C_7), 111.5 ($\text{C}_{2\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$), 66.8 (CH_2O), 46.7 (CH_2N), 28.1 ($\text{CH}_2\beta$), 24.7 ($\text{CH}_2\gamma$).

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{47}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 919.2705 encontrado 919.2694.

1,6-Bis{3,5-bis[*N*-(5-fenilpiridin-2-il)aminometil]fenoxi}hexano (79c)



A partir de 100 mg ($6.13 \cdot 10^{-5}$ mol) del tetrabromuro de 1,6-*bis*{3,5-*bis*[*N*-(5-fenilpiridin-2-il),*N*-(piridin-1-io)aminometil]fenoxi}hexano **77c** y siguiendo el procedimiento general se obtienen, tras cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo y hexano (1:1) como fase móvil, 45 mg del compuesto **79c** como un sólido de color blanco. p.f. = 102–105 °C (Hexano). Rdto. = 74%

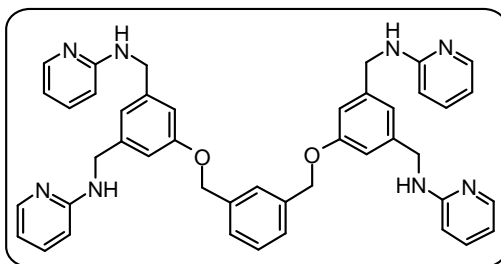
IR (NaCl): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) 3234, 3024, 2922, 2851, 1606, 1519, 1488, 1455, 1389, 1293, 1158, 818, 769, 696.

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 8.27 (4H, s ancho, H_6); 7.67 (4H, dd, $J = 8.7$ y 2.4 Hz, H_4); 7.52 (8H, dd, $J = 8.4$, 1.1 Hz, $H_2'(6')$); 7.36 (4H, ap t, $J = 7.6$ Hz, $H_3'(5')$); 7.21 (8H, m, H_4' y NH); 6.90 (2H, s ancho, $H_{4\text{Ar}}$); 6.74 (4H, s ancho, $H_{2\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$); 6.56 (4H, d, $J = 8.7$ Hz, H_3); 4.44 (8H, d, $J = 6.0$ Hz, CH_2N); 3.85 (4H, t, $J = 6.3$ Hz, CH_2O); 1.63 (4H, m, $\text{CH}_2\beta$); 1.36 (4H, m, $\text{CH}_2\gamma$).

^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 158.2 ($\text{C}_{1\text{Ar}}$), 157.5 (C_2), 144.9 (C_6), 141.5 ($\text{C}_{3\text{Ar}}(5_{\text{Ar}})$), 137.5 (C_1'), 134.5 (C_4), 128.3 ($\text{C}_2'(6')$), 125.7 (C_4'), 124.8 ($\text{C}_3'(5')$), 123.3 (C_5), 117.6 ($\text{C}_{4\text{Ar}}$), 110.9 ($\text{C}_{2\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$), 107.6 (C_3), 66.6 (CH_2O), 43.7 (CH_2N), 28.1 ($\text{CH}_2\beta$), 24.8 ($\text{CH}_2\gamma$).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): Calculado para $\text{C}_{66}\text{H}_{63}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 999.5074 encontrado 999.5146.

1,3-Bis{3,5-bis[*N*-(piridin-2-il)aminometil]fenoximetil}benceno (80a)



A partir de 100 mg ($6.13 \cdot 10^{-5}$ mol) del tetrabromuro de 1,3-*bis*{3,5-*bis*[*N*-(piridin-2-il),*N*-(piridin-1-io)aminometil]fenoxi metil}benceno **78a** y siguiendo el procedimiento general se

obtienen, tras cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano–metanol (95:5) como fase móvil, 42 mg del compuesto **80a** como un sólido de color blanco. p.f. = 101–102 °C (AcOEt–Hexano). Rdto. = 79%

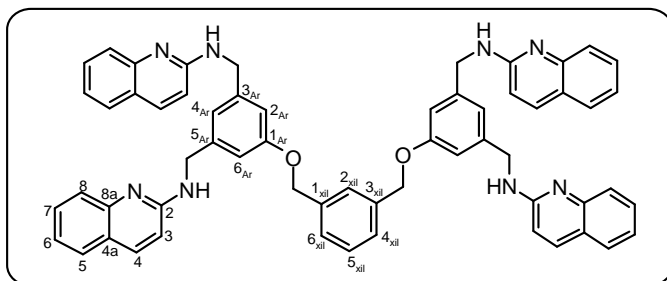
IR (NaCl), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3271, 2923, 2853, 1600, 1505, 1455, 1291, 1153, 711.

^1H -RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 7.97 (4H, dd, $J = 4.9$ y 1.0 Hz, H_6); 7.48 (1H, s ancho, $H_{2_{\text{xil}}}$); 7.34 (7H, m, H_4 , $H_{4_{\text{xil}}}$ (6_{xil}) y $H_{5_{\text{xil}}}$); 6.98 (2H, s ancho, $H_{4_{\text{Ar}}}$), 6.91 (4H, s ancho, $H_{2_{\text{Ar}}}$ (6_{Ar})); 6.48 (8H, m, H_3 y H_5); 6.15 (4H, m, NH); 5.03 (4H, s, CH_2O), 4.50 (8H, s ancho, CH_2N).

^{13}C -RMN (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 160.0 ($\text{C}_{1_{\text{Ar}}}$), 159.9 (C_2), 148.7 (C_6), 143.3 ($\text{C}_{3_{\text{Ar}}}$ (5_{Ar})), 138.7 ($\text{C}_{1_{\text{xil}}}$ (3_{xil})), 137.5 (C_4), 129.3 ($\text{C}_{2_{\text{xil}}}$), 127.8 ($\text{C}_{4_{\text{xil}}}$ (6_{xil})), 127.6 ($\text{C}_{5_{\text{xil}}}$), 119.8 ($\text{C}_{4_{\text{Ar}}}$), 113.0 ($\text{C}_{2_{\text{Ar}}}$ (6_{Ar}) y C_5), 108.7 (C_3), 70.2 (CH_2O), 45.7 (CH_2N).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): Calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 715.3509 encontrado 715.3483.

1,3-Bis{3,5-bis[N-(quinolin-2-il)aminometil]fenoximetil}benceno (80b**)**¹⁶⁷



Partiendo de 100 mg ($6.13 \cdot 10^{-5}$ mol) del tetrabromuro de 1,3-bis{3,5-bis[N-(quinolin-2-il),N-(piridin-1-io)aminometil]fenoximetil}benceno **78b** y siguiendo el procedimiento general se obtienen, tras cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo–hexano (1:1) como fase móvil, 81 mg del compuesto **80b** como un sólido de color amarillo. p.f. = 133–135 °C (AcOEt). Rdto. = 89%

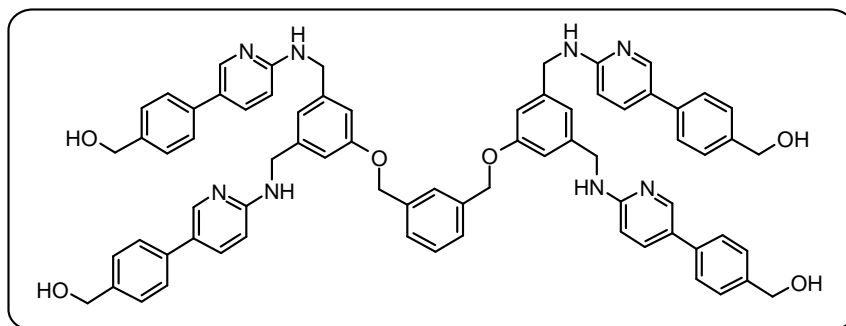
IR (KBr): $\nu_{\text{máx}}(\text{cm}^{-1})$ 3417, 2925, 1618, 1400, 1290, 1154, 1049, 893, 818, 756, 456.

^1H -RMN (500 MHz, $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$, δ (ppm): 7.81 (4H, d, $J = 8.9$ Hz, H_4), 7.58 (4H, dd, $J = 8.0$ y 1.5 Hz, H_5), 7.55 (4H, dd, $J = 8.4$ y 1.5 Hz, H_8), 7.44 (4H, ddd, $J = 8.4$, 7.1 y 1.5 Hz, H_7), 7.41 (1H, s ancho, $H_{2_{\text{xil}}}$), 7.24 (3H, m, $H_{4_{\text{xil}}}(6_{\text{xil}})$ y $H_{5_{\text{xil}}}$), 7.13 (4H, ddd, $J = 8.0$, 6.9 y 1.1 Hz, H_6), 7.10 (2H, s ancho, $H_{4_{\text{Ar}}}$), 6.98 (4H, d, $J = 1.3$ Hz, $H_{2_{\text{Ar}}}(6_{\text{Ar}})$), 6.81 (4H, d, $J = 8.9$ Hz, H_3), 4.99 (4H, s, CH_2O), 4.69 (4H, s, CH_2N).

^{13}C -RMN (75MHz, $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$, δ (ppm): 159.7 ($\text{C}_{1_{\text{Ar}}}$), 157.5 (C_2), 148.8 (C_{8a}), 142.7 ($\text{C}_{3_{\text{Ar}}}(5_{\text{Ar}})$), 138.3 ($\text{C}_{1_{\text{xil}}}(3_{\text{xil}})$), 137.1 (C_4), 129.5 (C_7), 129.0 ($\text{C}_{2_{\text{xil}}}$), 128.0 (C_5), 127.5 ($\text{C}_{4_{\text{xil}}}(6_{\text{xil}})$), 127.2 ($\text{C}_{5_{\text{xil}}}$), 126.7 (C_8), 124.1 (C_{4a}), 122.0 (C_6), 120.1 ($\text{C}_{4_{\text{Ar}}}$), 113.3 (C_3), 113.1 ($\text{C}_{2_{\text{Ar}}}(6_{\text{Ar}})$), 69.9 (CH_2O), 44.9 (CH_2N).

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 915.4135 encontrado 915.4162.

1,3-Bis(3,5-bis{N-[5(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il]amino-metil}fenoximetil)benceno (80c)



A partir de 100 mg ($5.64 \cdot 10^{-5}$ mol) del tetrabromuro de 1,3-bis(3,5-bis{N-[5(4-hidroximetilfenil)piridin-2-il],N-(piridin-1-io)aminometil}fenoximetil)benceno **78c** y siguiendo el procedimiento general para la reducción de tetrasales se obtuvieron, tras cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilometanol (4:1) como fase móvil, 50 mg del compuesto **80c** como un sólido de color amarillo. p.f. > 145 °C (Acetona). Rdto. = 78%

IR (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3414, 3021, 2926, 2861, 1607, 1530, 1504, 1455, 1385, 1293, 1154, 1044, 810.

^1H -RMN (200 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8.15 (4H, s ancho, H_6); 7.61 (4H, dd, $J = 8.7$ y 2.4 Hz, H_4); 7.44 (8H, d, $J = 8.2$ Hz, $H_2'(6')$); 7.44 (1H, s ancho, $H_{2\text{xil}}$); 7.40 (8H, d, $J = 8.2$ Hz, $H_3'(5')$); 7.24 (3H, m, $H_{4\text{xil}}(6_{\text{xil}})$ y $H_{5\text{xil}}$); 6.99 (2H, s ancho, $H_{4\text{Ar}}$); 6.87 (4H, d, $J = 1.0$ Hz, $H_{2\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$); 6.51 (4H, d, $J = 8.7$ Hz, H_3); 5.03 (4H, s, CH_2O), 4.63 (8H, s, CH_2OH); 4.48 (8H, s, CH_2N).

^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 158.0 ($C_{1\text{Ar}}$), 157.2 (C_2), 144.8 (C_6), 141.7 ($C_{3\text{Ar}}(5_{\text{Ar}})$), 140.0 (C_4'), 136.8 ($C_{1\text{xil}}(3_{\text{xil}})$), 135.9 (C_1'), 134.5 (C_4), 128.0 ($C_{2\text{xil}}$), 126.5 ($C_3'(5')$ y $C_{4\text{xil}}(6_{\text{xil}})$), 126.3 ($C_{5\text{xil}}$), 124.5 ($C_2'(6')$), 123.3 (C_5); 118.1 ($C_{4\text{Ar}}$), 111.3 ($C_{2\text{Ar}}(6_{\text{Ar}})$), 107.6 (C_3), 68.5 (CH_2O), 62.1 (CH_2OH), 43.7 (CH_2N).

HRMS (ESI-TOF, MeOH): Calculado para $\text{C}_{72}\text{H}_{67}\text{N}_8\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1139.5184, encontrado 1139.5209.

5.– Conclusiones

Del trabajo realizado sobre química de aminidas de piridinio recogido en la presente memoria se pueden extraer fundamentalmente las siguientes conclusiones:

- La reacción de arilación de Suzuki–Miyaura es un método adecuado para la funcionalización de bromoazinilaminidas de piridinio. Cuando este proceso se aplica a las 3,5–dibromoazinilaminidas de piridinio se encuentra selectividad hacia la posición 3'– en la adición oxidativa del Paladio.
- La selectividad por el acoplamiento es muy acusada en la *N*–(3,5–dibromopirazin–2–il)aminida de piridinio. Esto permite la preparación de pirazinilaminidas de piridinio con dos sustituyentes diferentes en las posiciones 3'– y 5'– mediante dos reacciones de Suzuki sucesivas con distintos ácidos borónicos.
- La alquilación de las pirazinilaminidas de piridinio 3,5–disustituidas transcurre selectivamente sobre el N exocíclico. La posterior reducción del enlace N–N permite la obtención de las correspondientes pirazin–2–ilaminas con buenos rendimientos.
- La química de aminidas de piridinio ha sido empleada con éxito en la preparación de trisales ramificadas, las cuales han sido reducidas a las correspondientes *tris*(piridin–2–ilaminas). Una trisal con grupos hidroximetilo ha sido transformada a en su análogo bromometilado el cual, posteriormente, se ha utilizado en la preparación de hexasales.
- Se han preparado *N*, *N'*, *N''*, *N'''*–*tetrakis*(2–heteroaril)–tetraminas derivadas de 1,6–*bis*[*bis*(bromometil)fenoxi]–hexano y 1,3–*bis*[*bis*(bromometil)fenoximetil]benceno, por reducción de las tetrasales correspondientes, a las que se accede mediante un proceso de cuádruple alquilación regioselectiva entre un derivado tetrabromado y las aminidas de piridinio correspondientes.

6.– Bibliografía

1. P. Lorenzo; A. Moreno; J. C. Leza; I. Lizasoáin; M.A. Moro. *Velazquez: Farmacología básica y clínica, 17ª Edición* **2007**, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires.
2. A. H. Romano; T. Conway. *14th Forum in Microbiology* **1996**, 448–455.
3. D. Voet; J. G. Voet; C. W. Pratt. *Fundamentos de bioquímica, 2ª Edición* **2007**, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires.
4. A. Aliaga; M. Armijo; F. Camacho; A. Castro; M. Cruces; J. L. Díaz; J. M. Fernández; L. Iglesias; A. Ledo; J. M. Mascaró; J. M. Moragas; R. Naranjo; O. Navarro; A. Noda; S. Noguera; E. Quintanilla; G. Sorní; J. Toribio. *Med. Clin. (Barc)* **1992**, 98, 245–249.
5. E. N. Vyzhlova; V. L. Andronova; G. A. Galegov; V. V. Malinovskaya. *Bull. Exp. Biol. Med.* **2006**, 141, 724–726.
6. M. A. Fischl; D. D. Richman; M. H. Grieco; M. S. Gottlieb; P. A. Volberding; O. L. Laskin; J. M. Leedom; J. E. Groopman; D. Mildvan; R. T. Schooley. *N. Engl. J. Med.* **1987**, 317, 185–191.
7. Z. Fox; U. B. Dragsted; J. Gerstoft; A. N. Phillips; J. Kjaer; L. Mathiesen; M. Youle; C. Katlama; A. Hill; J. N. Bruun; N. Clumeck; P. Dellamonica; J. D. Lundgren. *Antivir. Ther.* **2006**, 11, 761–770.
8. G. J. Hanna; R. T. D'Aquila. *Clinical Infectious Diseases* **2001**, 32, 774–782.
9. O. Shimomura. *Photochemistry and Photobiology* **1983**, 38, 773–779.
10. B. M. Trost. *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
11. J. March. *Advanced Organic Chemistry* **1992**, 4ª Edición, John Wiley & Sons.
12. R. O. C. Norman; J. M. Coxon. *Principles of Organic Chemistry* **1993**, 3ª Edición, Blackie Academic & Professional.
13. W. D. Ollis; S. P. Stanforth; C. A. Ramsden. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2239–2329.
14. R. Carceller; J. L. García-Navío; M. L. Izquierdo; J. Alvarez-Builla. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2019–2020.
15. R. Carceller. *Tesis Doctoral* **1992**, Universidad de Alcalá.

16. Z. Dega-Szafran; G. Schroeder; M. Szafran; A. Szwajca; B. Leska; M. Lewandowska. *J. Mol. Structure* **2000**, 555, 31–42.
17. N. V. Spitsin; R.O. Kochkayan. *Khim.Geterosikl. Soedin* **1989**, 5, 626–628.
18. R. Carceller; J. L. García-Navío; M. L. Izquierdo; J. Alvarez-Builla; P. Gómez-Sal; F. Gago. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4995–5012.
19. A. N. Kost; S. P. Gromov; R. S. Sagitulin. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3423–3454.
20. J. Epsztajn; A. R. Katrizky; E. Lunt; J. W. Mitchell; G. Roch. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1970**, 23, 2622–2624.
21. H. Beyer; E. Thieme. *J. Prakt. Chem.* **1966**, 31, 293–303.
22. T. Zincke; G. Heuser; W. Möller. *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 333, 296–299.
23. M. J. Reyes; C. Burgos; M. L. Izquierdo; J. Alvarez-Builla. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1093–1097.
24. M. Córdoba; M. L. Izquierdo; J. Alvarez-Builla. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7914–7919.
25. M. J. Reyes. *Tesis Doctoral* **2003**, Universidad de Alcalá.
26. T. Takahashi; H. Koga; H. Sato; T. Ishizawa; N. Taka; J. Imagawa. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2899–2902.
27. V. Martínez-Barrasa; F. Delgado; C. Burgos; J. L. García-Navío; M. L. Izquierdo; J. Alvarez-Builla. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2481–2490.
28. M. J. Reyes; F. Delgado; M. L. Izquierdo; J. Alvarez-Builla. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8573–8576.
29. F. Delgado. *Tesis Doctoral* **1997**, Universidad de Alcalá.
30. N. G. Bazan; C. Sunkel; J. Alvarez Builla-Gomez. *US Pat.* **2003**, US 6653311 B1 20031125.
31. R. De la Rosa; V. Martínez-Barrasa; C. Burgos; J. Alvarez-Builla. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5837–5840.
32. A. Sánchez; A. Núñez; C. Burgos; J. Alvarez-Builla. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8343–8346.
33. A. Sánchez; A. Núñez; J. Alvarez-Builla; C. Burgos. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11843–11850.
34. C. Burgos; F. Delgado; J. L. García-Navío; M. L. Izquierdo; J. Alvarez-Builla. *Tetrahedron* **1995**, 31, 8649–8654.
35. A. Núñez; A. García de Viedma; V. Martínez-Barrasa; C. Burgos; J. Alvarez-Builla. *Synlett* **2002**, 7, 1093–1096.

36. A. García de Videma; V. Martínez–Barrasa; C. Burgos; M. L. Izquierdo; J. Alvarez–Builla. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1007–1010.
37. N. Miyaura; A. Suzuki. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2495.
38. N. Miyaura; K. Yamada; A. Suzuki. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
39. N. Miyaura; A. Suzuki. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866–867.
40. J. Zhang; J. Aszodi; C. Chartier; N. L'Hermite; J. Weston. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6683–6686.
41. E. Paunescu; N. Matuszak; P. Melnyk. *Tetrahedron* **2007**, *65*, 12791–12810.
42. F. Chouteau; D. Ramanitrahasimbola; P. Rasoanaivo; K. Chibale. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3024–3028.
43. N. Yasuda. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *235*, 279–287.
44. S. Takaoka; K. Nakade; Y. Fukuyama. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6919–6923.
45. T. Nakamura; M. Shiozaki. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8779–8791.
46. A. Suzuki. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168
47. S. Kotha; K. Lahiri; D. Kashinath. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633–9695.
48. S. P. Stanforth. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263–303.
49. J. J. Li; G. W. Gribble. *Palladium in heterocyclic chemistry* **2000**, Pergamon.
50. B. M. Barchín; J. Valenciano; A. M. Cuadro; J. Alvarez–Builla; J. J. Vaquero. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545–549.
51. D. García–Cuadrado; A. M. Cuadro; J. Alvarez–Builla; J. J. Vaquero. *Synlett* **2002**, *11*, 1904–1906.
52. D. Garcia–Cuadrado; A. M. Cuadro; J. Alvarez–Builla; J. J. Vaquero. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175–4178.
53. D. Garcia–Cuadrado; A. M. Cuadro; B. M. Barchin; A. Nunez; T. Canequé; J. Alvarez–Builla; J. J. Vaquero. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989–7995.
54. T. Cañequé; A. M. Cuadro; J. Alvarez–Builla; J. J. Vaquero. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1419–1422.
55. M. J. Reyes; M. L. Izquierdo; J. Alvarez–Builla. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8713–8715.
56. S. Kozuka; T. Akasaka; S. Furumai. *Chem. Ind. (London)* **1974**, *11*, 452–453.

57. B. Zacharie; N. Moreau; C. Dockendorff. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5264–5265. .
58. A. A. Ponaras; Ö. Zaim. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, 44, 487–489.
59. M. Toganoh; K. Fujino; S. Ikeda; H. Furuta. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1488–1491.
60. A. Núñez; A. Sánchez; C. Burgos; J. Alvarez–Builla. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6774–6783.
61. A. Núñez; A. Sánchez; C. Burgos; J. Alvarez–Builla. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6217–6224.
62. V. Abet; A. Nunez; F. Mendicuti; C. Burgos; J. Alvarez–Builla. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8800–8807.
63. C. L. Branch; A. W. Guest; R. G. Adams. *Eur. Pat. Appl.* **1991**, EP 416814 A2 19910313.
64. T. Ukita; K. Omori; T. Ikeo. *PCT Int. Appl.* **1998**, WO 9838168 A1 19980903.
65. S. Ukita; K. Omori; T. Ikeo. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2000**, JP 2000072675 A 2000307.
66. R. Pamukcu; G. A. Piazza. *US Pat.* **2002**, US 6486155 B1 200221126.
67. F. Itoh; H. Kimura; H. Igata; T. Kawamoto; M. Sasaki. *PCT Int. Appl.* **2003**, WO 2003068750 A1 20030821.
68. A. R. Katritzky; R. E. Reavill. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 3825–3827.
69. S. Thomas; S. Roberts; L. Pasumansky; S. Gamsey; B. Singaram. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3867–3870.
70. M. D. Charles; P. Schultz; S. L. Buchwald. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3965–3968.
71. R. E. Tundel; K. W. Anderson; S. L. Buchwald. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 430–433.
72. M. W. Hooper; M. Utsunomiya; J. F. Hartwig. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2861–2873.
73. M. W. Hooper; J. F. Hartwig. *Organometallics* **2003**, 22, 3394–3403.
74. V. S. C. Yeh; P.E. Wiedeman. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6011–6016.
75. C. Desmarests; R. Schneider; Y. Fort. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 247–250.
76. T. W. Greene; P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis* **1998**, John Wiley & Sons.

77. P. J. Kocienski. *Protecting Groups*, **2000**, Georg Thieme Verlag.
78. D. M. Krein; T. L. Lowary. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4965–4967.
79. P. J. Manley; M. T. Bilodeau. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127–3129.
80. S. Connolly; A. Aberg; A. Arvai; H. G. Beaton; D. R. Cheshire; A. R. Cook; S. Cooper; D. Cox; P. Hamley; P. Mallinder; I. Millichip; D. J. Nicholls; R. J. Rosenfeld; S. A. St-Gallay; J. Tainer A. C. Tinker; A. V. Wallace. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3320–3323.
81. J. A. Lowe III; W. Qian; S. E. Drozda; R. A. Volkmann; D. Nason; R. B. Nelson; C. Nolan; D. Liston; K. Ward; S. Faraci; K. Verdries; P. Seymour; M. Majchrzak; A. Villalobos; W. F. White. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1575–1586.
82. W. H. Miller; M. A. Seefeld; K. A. Newlander; I. N. Uzinskis; W. J. Burgess; D. A. Heerding; C.C.K. Yuan; M. S. Head; D. J. Payne; S. F. Rittenhouse; T. D. Moore; S. C. Pearson; V. Berry; W. E. DeWolf Jr; P. M. Keller; B. J. Polizzi; X. Qiu; C. A. Janson; W. F. Huffman. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3246–3256.
83. M. L. N. Dubuisson; J.-F. Rees; J. Marchand-Brynaert. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2004**, *4*, 421–435.
84. S. Cacchi; G. Fabrizi; L. M. Parisi. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 510–512.
85. M. A. Lyon; T. S. Kercher. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4989–4992.
86. S. Deeken; S. Proch; E. Casini; H. F. Braun; C. Mechtler; C. Marschner; G. Motz; R. Kempe. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1817–1879.
87. J. M. Casas; B. E. Diosdado; L. R. Falvello; J. Fornies; A. Martin. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 9444–9452.
88. A. Molina; M. A. de las Heras; Y. Martinez; J. J. Vaquero; J. L. García-Navio; J. Alvarez-Builla; P. Gomez-Sal, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6411–6420
89. J. A. Bis; M. J. Zaworotko. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1169–1179.
90. C. B. Aakeroy; I. Hussain; J. Desper. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 474–480.
91. M-K. Leung; A. B. Mandal; C. C. Wang; G-H. Lee; S-M. Peng; H-L. Cheng; G-R. Her; I. Chao; H-F. Lu; Y-C. Sun; M-Y. Shiao; P-T. Chou. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4287–4297.

92. M. Mazik; W. Radunz; W. Sicking. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4579–4582.
93. M. Mazik; W. Sicking. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3117–3121.
94. M. Mazik; W. Radunz; R. Boese. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7448–7462.
95. M. Mazik; H. Cavga; P. G. Jones. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9045–9052.
96. M. Mazik; H. Cavga. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2957–2963.
97. J. Boutagy; R. Thomas. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87–99.
98. M. L. Clarke. *Polyhedron* **2001**, 20, 151–164.
99. R. H. Grubbs; W. Tumas. *Science* **1989**, 243, 907–915.
100. O. R. Thiel. *Transition Metals for Organic Chemistry* **2004**, (2^a Edición).
101. C. Amatore; A. Jutland. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254–278.
102. J. K. Stille; K. S. Y. Lau. *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 434–442.
103. A. Bouillon; A. S. Voisin; A. Robic; J.-C. Lancelot; V. Collot; S. Rault. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10178–10180.
104. A. W. Verstuyft; J. H. Nelson. *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 1501–1505.
105. C. A. Tolman. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313–348.
106. F. Ozawa; T. Ito; A. Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6457–6463.
107. A. Gillie; J. K. Stille. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4933–4941.
108. E.-I. Negishi. *Organometallics in Organic Synthesis* **1980**, John Wiley & Sons (New York).
109. N. Miyaura; K. Yamada; H. Suginome; A. Suzuki. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972–980.
110. J. Hassan; M. Sevignon; C. Gozzi; E. Schulz; M. Lemaire. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359–1470.
111. S. Darses; J.-P. Genet. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288–325.
112. G. A. Molander; B. Canturk; L. E. Kennedy. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 973–980.
113. K. A. Horn. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1317–1350.
114. R. Chinchilla; C. Nájera. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874–922.
115. D. Alberico; M. E. Scott; M. Lautens. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174–238.
116. D. Prim; J.-M. Champagne; D. Joseph; B. Andrioletti. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2041–2075.

117. A. Aranyos; D. W. Old; A. Kiyomori; J. P. Wolfe; J. P. Sadighi; S. L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369–4378.
118. T. Ishiyama; M. Murata; N. Miyaura. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
119. L. Yin; J. Liebscher. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133–173.
120. N. E. Leadbeater. *Chem. Commun.* **2005**, 2881–2902.
121. B. H. Lipshutz; S. Ghorai. *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59–72.
122. E. Aktoudianakis; E. Chan; A. R. Edward; I. Jarosz; V. Lee; L. Mui; S. S. Thatipamala; A. P. Dicks. *J. Chem. Educ.* **2008**, *85*, 555–557.
123. S. Schröter; C. Stock; T. Bach. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245–2267.
124. C. Sicre; J. L. Alonso-Gómez; M. M. Cid. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11063–11072.
125. S. L. Hargreavers; B. L. Pilkington; S. E. Russel; P. A. Worthington. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1653–1656.
126. F. Türksöy; G. Huges; A. S. Batsanova; M. R. Bryce. *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 1554–1557.
127. N. Sato; T. Matsuura. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2345–2350.
128. T. Itoh; S. Kato; N. Nonoyama; T. Wada; K. Maeda; T. Mase; M. M. Zhao; J. Z. Song; J. M. McNamara. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 822–828.
129. H. Nakamura; D. Takeuchi; A. Murai. *Synlett* **1995**, 1227–1228.
130. C. Wu; H. Nakamura; A. Murai; O. Shimomura. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2997–3000.
131. H. Nakamura; M. Aizawa; D. Takeuchi; A. Murai; O. Shimomura. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 2185–2188.
132. C-G. Yang; G. Liu; B. J. Jiang. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9392–9396.
133. J. Solberg; K. Undheim. *Acta Chem. Scan.* **1989**, *43*, 62–68.
134. D. L. Comins; J. M. Nolan; I. D. Bori. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6697–6699.
135. E. W. Buhleier; W. Wehner; F. Vögtle. *Synthesis* **1978**, 155–158.
136. R. G. Denkwalter; J. Kolc; W. J. Lukasavage. **1981**, U.S. Pat. 4,–289, 872, Sept 15.
137. R. G. Denkwalter; J. Kolc; W. J. Lukasavage. **1982**, U.S. Pat. 4,–360, 646, Nov 23.

138. R. G. Denkewalter; J. Kolc; W. J. Lukasavage. **1983**, U.S. Pat. 4,–410, 688, Oct 18.
139. D. A. Tomalia; H. Baker; J. R. Dewald; M. Hall; G. Kallos; S. Martin; J. Roeck; J. Ryder; P. Smith. *Polym. J. (Tokio)* **1985**, *17*, 117–132.
140. D. A. Tomalia; H. Baker; J. R. Dewald; M. Hall; G. Kallos; S. Martin; J. Roeck; J. Ryder; P. Smith. *Macromolecules* **1986**, *19*, 2466–2468.
141. G. R. Newkome; Z–Q. Yao; G. R. Baker; K. Gupta. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003–2004.
142. D. A. Tomalia; A. M. Naylor; W. A. Goddard III. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 119–157.
143. T. Mourey; S. R. Turner; M. Rubinstein; J. M. J. Fréchet. *Macromolecules* **1992**, *25*, 2401–2406.
144. A. Bilibin; I. Zorin; S. Saratovsky; I. Moukhina; G. Egorova; N. Gibrasova. *Macromol. Symp.*, **2003**, *199*, 197–208.
145. K. L. Wooley; C. J. Hawker; J. M. Pochan; J. M. J. Fréchet. *Macromolecules* **1993**, *26*, 1514–1519.
146. J. F. G. A. Jansen; E. M. M. de Bravender–van den Berg; E. W. Meijer. *Science* **1994**, *266*, 1226–1229.
147. P. Ortega. *Tesis Doctoral* **2007**, *Universidad de Alcalá*.
148. C. J. Hawker; J. M. J. Fréchet. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638–7647.
149. A. W. Bosman; H. M. Jansen; E. W. Meijer. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1665–1688.
150. F. Zeng; S. C. Zimmerman. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1681–1712.
151. D. Astruc; F. Chardac. *Chem. Rev.* **2001**, *2001*, 2991–3023.
152. R. van Heerbeek; P. C. J. Kamer; P. W. N. M. van Leeuwen; J. N.H. Reek. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3717–3156.
153. M. Mammen; S.–K. Choi; G. M. Whitesides. *Angew. Chem. Int. ed. Eng* **1998**, *37*, 2754–2794.
154. Y. C. Lee; R. T. Lee; K. Rice; Y. Ichikawa; T. C. Wong. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 499–506.
155. J. Fernández–Carneado; M. J. Kogan; S. Pujal; E. Giralt. *Biopolymers* **2004**, *76*, 196–203.
156. L. Crespo; G. Sanclimens; M. Pons; E. Giralt; M. Royo; F. Albericio. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1663–1681.
157. T. Bruckdorfer; O. Marder; F. Albericio. *Curr. Pharm. Biotech.* **2004**, *5*, 29–.
158. S–C. Lo; P. L. Burn. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1097–1116.

159. H. Zhang; F. K. Kwong; Y. Tuan; K. S. Chan. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6886–6890.
160. J. P. Sadighi; R. A. Singer; S. L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4960–4976.
161. M. J. Reyes; R. Castillo; M. L. Izquierdo; J. Alvarez–Builla. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6457–6460.
162. R. Castillo; M. J. Reyes; M. L. Izquierdo; J. Alvarez–Builla. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1351–1370.
163. C. Wu; H. Nakamura; A. Murai; O. Shimoura. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2997–3000.
164. B. Jiang; C–G. Yang; W–N. Xiong; J. Wang. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 1149–1154.
165. M. Adamczyk; S.R. Akireddy; D.D. Jonhson; P.G. Mattingly; Y. Pan; R.E. Reddy. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8129–8142.
166. R. Saito; C. Inoue; A. Katoh. *Heterocycles* **2004**, *63*, 759–764.
167. R. Castillo; M. L. Izquierdo; J. Alvarez–Builla. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5899–5903.
168. V. Derdau. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8889–8893.
169. A. Bose; B. Lal. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *40*, 747–748.
170. P. Rajakumar; M. Dhanasekaran; S. Selvanayagam; V. Rajakannan; D. Velmurugan; K. Ravikumar. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 995–999.
171. G. J. Bodwell; J. N. Bridson; T. J. Houghton; J. W. J. Kennedy; M. R. Mannion. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 1320–1321.
172. G. J. Bodwell; J. N. Bridson; T. J. Houghton; J. W. J. Kennedy; M. R. Mannion. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1823–1827.
173. G. J. Bodwell; J. J. Fleming; M. R. Mannion; D. O Miller. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5360–5370.
174. T. K. Vinod; H. Hart. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5630–5640.
175. H. Loibner; E. Zbiral. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59* 2101–2113.
176. H. Loibner; E. Zbiral. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60* 417–425.
177. Th. Zincke; G. Weisfenning. *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *396*, 103.
178. C. Bilger; R. Royer; P. Demerseman. *Synthesis* **1988**, *11*, 902–904.
179. Z–F. Shi; Z–L. Zhou; X–P. Cao. *Chin. J. Chem* **2006**, *24* (1), 103–108.
180. G. J. Bodwell; J. N. Bridson; M. K. Cyransky; J. W. J. Kennedy; T. M. Krygowsky; M. R. Mannion; D. O. Miller. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*(6), 2089–2098.

181. J. Matraszek; J. Mieczkowski; D. Pociecha; E. Gorecka; B. Donnio; D. Guillon. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3377–3385.
182. C. F. Schwender; B. R. Sunday; J. Shavel; R. E. Giles. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1112–1115.
183. D. E. Berbeiter; P. L. Osburn; Y-S. Liu. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9531–9538.
184. P. Rajakumar; M. Dhanasekaran. *Synthesis* **2006**, *4*, 654–658.
185. K. Kiewel; Y. Liu; D. E. Bergbreiter; G. A. Sulikowski. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8945–8948.
186. S. L. Gilat; A. Andronov; J. M. J. Fréchet. *Angew. Chem. Int. ed. Eng* **1999**, *38*, 1422–1427.
187. C.J. Moulton; B. L. Shaw. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, *11*, 1020–1024.
188. P.R. Ashton; J. Huff; S. Menzer; I.W. Parsons; J. A. Preece; J. F. Stoddart; M. S. Tolley; A. J. P. White; D. J. Williams. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 33–34.